ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec).

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.

*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* mit Hilfe von rekombinanter DNS.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung. (FlexTouch).

Klare, farblose, neutrale Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tresiba ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga einschließlich Insulin degludec wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 Internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin, 1 Einheit Insulin glargin oder 1 Einheit Insulin detemir.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.

Tresiba muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglucose zu optimieren.

Wie bei allen Insulinarzneimitteln kann eine Anpassung der Dosis bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Tresiba 100 Einheiten/ml und Tresiba 200 Einheiten/ml

Tresiba steht in zwei Stärken zur Verfügung. Bei beiden wird die benötigte Dosis in Einheiten eingestellt. Die Dosisschritte unterscheiden sich jedoch bei den beiden Stärken von Tresiba.

- Bei Tresiba 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1-80 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.
- Bei Tresiba 200 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 2-160 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 2 Einheiten. Die Dosis wird mit der Hälfte des Volumens von Basalinsulinarzneimitteln mit 100 Einheiten/ml erreicht.

Die Dosisanzeige zeigt unabhängig von der Stärke stets die Anzahl der Einheiten, daher darf bei der Umstellung eines Patienten auf eine neue Stärke **keine** Dosisumrechnung vorgenommen werden.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren.

Anfangsphase

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag liegt bei 10 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Tresiba muss einmal täglich in Kombination mit mahlzeitenbezogenem Insulin angewendet werden und erfordert eine anschließende individuelle Anpassung der Dosis.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Es wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter schnell oder kurz wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basal-, Basis-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Für die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, die von zweimal täglichem Basalinsulin wechseln oder zum Zeitpunkt der Umstellung einen $HbA_{1c} < 8,0$ % haben, muss die Tresiba Dosis individuell angepasst werden. Eine Verringerung der Dosis muss in Betracht gezogen werden, und die Dosis muss anschließend basierend auf der Reaktion des Blutzuckerspiegels individuell angepasst werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tresiba kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Tresiba ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt.

Tresiba darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann. Tresiba darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte. Tresiba darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Tresiba wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereichs stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren.

Tresiba wird in einem Fertigpen (FlexTouch) geliefert, der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist. Der Fertigpen mit 100 Einheiten/ml gibt 1 – 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf

Nebennieren, Hirnanhangs- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wie bei anderen Basalinsulinprodukten kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

In Situationen mit schwerer Hyperglykämie wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp, -hersteller oder eine andere Insulinmarke muss unter medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Tresiba erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen

Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie mindert.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden unterschiedlichen Stärken von Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken

Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau wie vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	*Häufigkeit*
Erkrankungen des Immunsystems	*Selten* – Überempfindlichkeit
	Selten – Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Sehr häufig* – Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Gelegentlich* – Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Häufig* – Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich – Peripheres Ödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Bei der Anwendung von Tresiba wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Lipodystrophie

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die mit Tresiba behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Tresiba wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.

- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Insulin degludec bindet spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung

der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tresiba ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba entsteht (siehe Abbildung 1). Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der einmal täglichen Gabe die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba, im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ($AUC_{GIR,\ 0\text{-}12\ Std.,\ SS}/AUC_{GIR,\ gesamt,\ SS} = 0,5$).

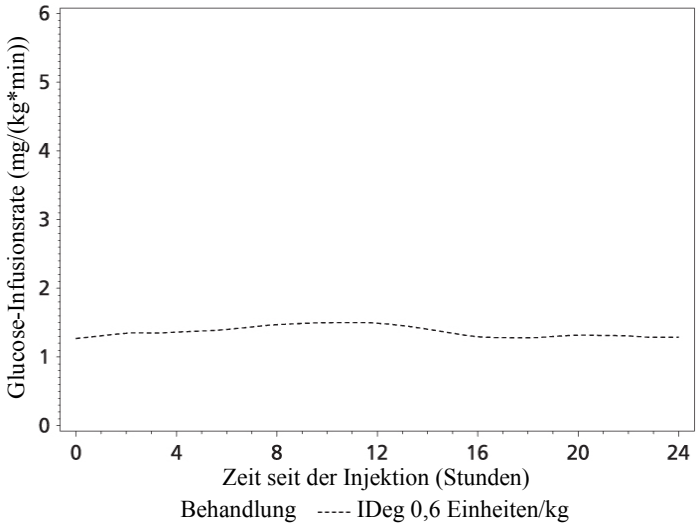


Abbildung 1 Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State - Profile im Mittel 0-24 Stunden - IDeg 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - Studie 1987

Die Wirkdauer von Tresiba liegt bei über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.

Der Steady State wird nach 2 – 3 Tagen der Anwendung erreicht.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin degludec im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die Blutzucker senkende Wirkung innerhalb von 0-24 Stunden ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$) und 2-24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2\text{-}24h,\ SS}$) im Vergleich zu Insulin glargin¸ siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 Intra-individuelle Variabilität (von Tag zu Tag) der Blutzucker senkenden Wirkung von Tresiba und Insulin glargin im Steady State bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1.

	Insulin degludec (N26) (VK %)	Insulin glargin (N27) (VK %)
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung während eines Dosisintervalls ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$)	20	82
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung von 2 bis 24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2\text{–}24\ Std.,\ SS}$)	22	92

VK: Intra-individueller Variationskoeffizient in %
SS: Steady State
$AUC_{GIR,\ 2\text{–}24\ Std.}$: metabolische Wirkung in den letzten 22 Stunden des Dosisintervalls (d. h. nicht von intravenöser Insulingabe während der Run-in-Phase der Clamp-Studie beeinflusst)

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung von Tresiba steigt bei höheren Dosen linear an.

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Produkte vergleichbar.

Bei der Pharmakodynamik von Tresiba besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 11 multinationale Studien mit einer Dauer von 26 oder 52 Wochen als parallel randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete Treat-to-Target-Studien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 4.275 Patienten (1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) mit Tresiba behandelt.

Die Wirkung von Tresiba wurde getestet bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Tabelle 3), bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 4) und früheren Insulinanwendern (Intensivierung der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 5) mit festem und auch mit flexiblem Injektionszeitpunkt (Tabelle 6), und die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin) bestätigt. Während Tresiba bezüglich der Verbesserungen des HbA_{1c} gegenüber anderen Insulinprodukten nicht unterlegen war, war Tresiba Sitagliptin bei der Senkung des HbA_{1c} statistisch signifikant überlegen (Tabelle 5).

In einer prospektiv geplanten Metaanalyse über sieben konfirmatorische Treat-to-Target-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2, siehe Tabelle 2) und bestätigter nächtlicher hypoglykämischer Episoden überlegen. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Tresiba mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucose-Wert erreicht als bei Insulin glargin.

Tabelle 2 Hypoglykämien, Ergebnisse der Metaanalyse

	Bestätigte Hypoglykämien[a]	
Geschätztes Risikoverhältnis (Insulin degludec/Insulin glargin)	Gesamt	Nächtlich
Diabetes mellitus Typ 1 + Typ 2 (zusammengenommen)	0,91*	0,74*
Erhaltungsphase [b]	0,84*	0,68*
Ältere Patienten ≥ 65 Jahre	0,82	0,65*
Diabetes mellitus Typ 1	1,10	0,83
Erhaltungsphase [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus Typ 2	0,83*	0,68*
Erhaltungsphase [b]	0,75*	0,62*
Nur Basaltherapie bei vorher Insulin-naiven Patienten	0,83*	0,64*

* Statistisch signifikant. [a] Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert. [b] Episoden ab 16. Woche

Es trat keine klinisch relevante Entwicklung von Insulin-Antikörpern nach einer Langzeitbehandlung mit Tresiba auf.

Tabelle 3 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulin detemir[1]**
N	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,3	7,3	7,3	7,3
Änderung im Mittel	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Unterschied: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Unterschied: -0,09 [-0,23; 0,05]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	7,8	8,3	7,3	8,9
Änderung im Mittel	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Unterschied: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Unterschied: -1,66 [-2,37; -0,95]*	

Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0,21	0,16	0,31	0,39
Bestätigt[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Verhältnis: 1,07 [0,89; 1,28]		*Verhältnis: 0,98 [0,80; 1,20]*	
Bestätigt nächtlich[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Verhältnis: 0,75 [0,59; 0,96]		*Verhältnis: 0,66 [0,49; 0,88]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs.
2 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 4 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Ersttherapie mit Insulin)

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulin glargin[1]**
N	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,0	7,0	6,9
Änderung im Mittel	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Unterschied: 0,09 [-0,04; 0,22]		*Unterschied: 0,04 [-0,11; 0,19]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	5,9	6,4	5,9	6,3
Änderung im Mittel	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Unterschied: -0,43 [-0,74; -0,13]		*Unterschied: -0,42 [-0,78; -0,06]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0	0,02	0	0
Bestätigt[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
	Verhältnis: 0,82 [0,64; 1,04]		*Verhältnis: 0,86 [0,58; 1,28]*	
Bestätigt nächtlich[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
	Verhältnis: 0,64 [0,42; 0,98]		*Verhältnis: 0,64 [0,30; 1,37]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Metformin ± DPP-4-Inhibitor.
2 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 5 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: links: frühere Basalinsulin-Anwender, rechts: Insulin-naiv

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptin[2]**
N	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,1	7,2	7,7
Änderung im Mittel	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Unterschied: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Unterschied: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	6,8	7,1	6,2	8,5
Änderung im Mittel	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Unterschied: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Unterschied: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwere Hypoglykämie	0,06	0,05	0,01	0
Bestätigt[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Verhältnis: 0,82 [0,69; 0,99]		*Verhältnis: 3,81 [2,40; 6,05]*	
Bestätigt nächtlich[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Verhältnis: 0,75 [0,58; 0,99]		*Verhältnis: 1,93 [0,90; 4,10]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs ± Metformin ± Pioglitazon
2 Einmal tägliche Gabe ± Metformin SH (Sulfonylharnstoff)/Glinid ± Pioglitazon
3 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 6 Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung von Tresiba mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

	26-wöchige Behandlung		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulin glargin[3]**

N	228	229	230
HbA1c (%)			
Studienende	7,3	7,2	7,1
Änderung im Mittel	-1,07	-1,28	-1,26
		Unterschied: 0,04 [-0,12; 0,20]	
	Unterschied: -0,13 [-0,29; 0,03][5]		
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Studienende	5,8	5,8	6,2
Änderung seit Studienbeginn im Mittel	-2,91	-3,15	-2,78
		Unterschied: -0,42 [-0,82; -0,02]	
	Unterschied: -0,05 [-0,45; 0,35][5]		
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)			
Schwer	0,02	0,02	0,02
Bestätigt[4]	3,63	3,64	3,48
		Verhältnis: 1,03 [0,75; 1,40]	
	Verhältnis: 1,10 [0,79; 1,52][6]		
Bestätigt nächtlich[4]	0,56	0,63	0,75
		Verhältnis: 0,77 [0,44; 1,35]	
	Verhältnis: 1,18 [0,66; 2,12][6]		

1 Einmal tägliche Gabe (mit Hauptmahlzeit am Abend) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
2 Flexible einmal tägliche Gabe (Intervallzeiten von etwa 8 bis 40 Stunden zwischen den Gaben) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
3 Einmal tägliche Gabe + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
4 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.
5 Der Unterschied bezieht sich auf Tresiba Flex – Tresiba
6 Das Verhältnis bezieht sich auf Tresiba Flex/Tresiba

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tresiba eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen gewährt:

- Neugeborene und Säuglinge von der Geburt bis zu einem Alter von unter 12 Monaten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Kinder von der Geburt bis zum Alter von unter 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

- Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis unter 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion formen sich lösliche und stabile Multihexamere, die ein Insulindepot im subkutanen Gewebe bilden. Die Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt.

Der Steady State in der Serumkonzentration wird bei täglicher Gabe von Tresiba nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Während eines Zeitraums von 24 Stunden bei der einmal täglichen Gabe war die Exposition von Insulin degludec gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt. Das Verhältnis von $AUC_{GIR,\ 0–12\ Std.,\ SS}$ zu $AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$ betrug 0,5.

Verteilung

Die Affinität von Insulin degludec zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99 % in menschlichem Plasma.

Biotransformation

Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Tresiba wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Tresiba liegt unabhängig von der Dosis bei etwa 25 Stunden.

Linearität

Nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich wird eine Proportionalität zur Dosis der Gesamtexposition beobachtet. Im direkten Vergleich werden die Anforderungen für Bioäquivalenz von Tresiba 100 E/ml und Tresiba 200 E/ml erfüllt (basierend auf $AUC_{IDeg, \tau, SS}$ und $C_{max, IDeg, SS}$).

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Personen, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten, Patienten verschiedener ethnischer Herkunft oder zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec wurden bei Kindern (6 - 11 Jahre) und Jugendlichen (12 - 18 Jahre) untersucht und waren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Insulin degludec ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Metacresol
Phenol
Zinkacetat

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Stoffe, die zu Tresiba hinzugefügt werden, können zum Abbau von Insulin degludec führen.

Tresiba darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinem anderen Mittel gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach dem ersten Öffnen darf das Arzneimittel maximal 8 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung:
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten.
Nicht einfrieren.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz:
Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.

Packungsgrößen von 1, 5 und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen (FlexTouch) ist für die Anwendung mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.
Er gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Der Fertigpen (FlexTouch) darf nur von einer Person verwendet werden. Der Fertigpen darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Tresiba darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Tresiba darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Eine genaue Bedienungsanleitung finden Sie in der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 200 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 7,32 mg Insulin degludec).

Ein Fertigpen enthält 600 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.

*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* mit Hilfe von rekombinanter DNS.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (FlexTouch).

Klare, farblose, neutrale Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tresiba ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga einschließlich Insulin degludec wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 Internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin, 1 Einheit Insulin glargin oder 1 Einheit Insulin detemir.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.

Tresiba muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglucose zu optimieren.

Wie bei allen Insulinarzneimitteln kann eine Anpassung der Dosis bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Tresiba 100 Einheiten/ml und Tresiba 200 Einheiten/ml

Tresiba steht in zwei Stärken zur Verfügung. Bei beiden wird die benötigte Dosis in Einheiten eingestellt. Die Dosisschritte unterscheiden sich jedoch bei den beiden Stärken von Tresiba.

- Bei Tresiba 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1-80 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.
- Bei Tresiba 200 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 2-160 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 2 Einheiten. Die Dosis wird mit der Hälfte des Volumens von Basalinsulinarzneimitteln mit 100 Einheiten/ml erreicht.

Die Dosisanzeige zeigt unabhängig von der Stärke stets die Anzahl der Einheiten, daher darf bei der Umstellung eines Patienten auf eine neue Stärke **keine** Dosisumrechnung vorgenommen werden.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken und anschließend zu Ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren.

Anfangsphase

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag liegt bei 10 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Tresiba muss einmal täglich in Kombination mit mahlzeitenbezogenem Insulin angewendet werden und erfordert eine anschließende individuelle Anpassung der Dosis.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Es wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter schnell oder kurz wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basal-, Basis-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Für die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, die von zweimal täglichem Basalinsulin wechseln oder zum Zeitpunkt der Umstellung einen $HbA_{1c} < 8,0$ % haben, muss die Tresiba Dosis individuell angepasst werden. Eine Verringerung der Dosis muss in Betracht gezogen werden, und die Dosis muss anschließend basierend auf der Reaktion des Blutzuckerspiegels individuell angepasst werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tresiba kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Tresiba ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt.

Tresiba darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann. Tresiba darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte. Tresiba darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Tresiba wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereichs stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren.

Tresiba wird in einem Fertigpen (FlexTouch) geliefert, der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist. Der Fertigpen mit 200 Einheiten/ml gibt 2 - 160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf

Nebennieren, Hirnanhangs- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wie bei anderen Basalinsulinprodukten kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

In Situationen mit schwerer Hyperglykämie wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp, -hersteller oder eine andere Insulinmarke muss unter medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Tresiba erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen

Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie mindert.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden unterschiedlichen Stärken von Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken

Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau wie vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	*Häufigkeit*
Erkrankungen des Immunsystems	*Selten* – Überempfindlichkeit
	Selten – Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Sehr häufig* – Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Gelegentlich* – Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Häufig* – Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich – Peripheres Ödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Bei der Anwendung von Tresiba wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Lipodystrophie

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die mit Tresiba behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Tresiba wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.

- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Insulin degludec bindet spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung

der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tresiba ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba entsteht (siehe Abbildung 1). Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der einmal täglichen Gabe die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba, im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ($AUC_{GIR,\ 0\text{-}12\ Std.,\ SS}/AUC_{GIR,\ gesamt,\ SS} = 0,5$).

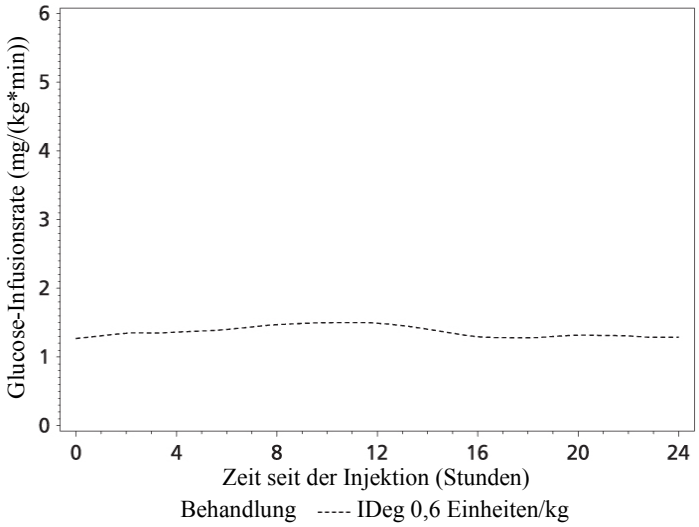


Abbildung 1 Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State - Profile im Mittel 0-24 Stunden - IDeg 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - Studie 1987

Die Wirkdauer von Tresiba liegt bei über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.

Der Steady State wird nach 2 – 3 Tagen der Anwendung erreicht.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin degludec im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die Blutzucker senkende Wirkung innerhalb von 0-24 Stunden ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$) und 2-24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2\text{-}24h,\ SS}$) im Vergleich zu Insulin glargin¸ siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 Intra-individuelle Variabilität (von Tag zu Tag) der Blutzucker senkenden Wirkung von Tresiba und Insulin glargin im Steady State bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1.

	Insulin degludec (N26) (VK %)	Insulin glargin (N27) (VK %)
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung während eines Dosisintervalls ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$)	20	82
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung von 2 bis 24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2\text{–}24\ Std.,\ SS}$)	22	92

VK: Intra-individueller Variationskoeffizient in %
SS: Steady State
$AUC_{GIR,\ 2\text{–}24\ Std.}$: metabolische Wirkung in den letzten 22 Stunden des Dosisintervalls (d. h. nicht von intravenöser Insulingabe während der Run-in-Phase der Clamp-Studie beeinflusst)

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung von Tresiba steigt bei höheren Dosen linear an.

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Produkte vergleichbar.

Bei der Pharmakodynamik von Tresiba besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 11 multinationale Studien mit einer Dauer von 26 oder 52 Wochen als parallel randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete Treat-to-Target-Studien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 4.275 Patienten (1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) mit Tresiba behandelt.

Die Wirkung von Tresiba wurde getestet bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Tabelle 3), bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 4) und früheren Insulinanwendern (Intensivierung der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 5) mit festem und auch mit flexiblem Injektionszeitpunkt (Tabelle 6), und die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin) bestätigt. Während Tresiba bezüglich der Verbesserungen des HbA_{1c} gegenüber anderen Insulinprodukten nicht unterlegen war, war Tresiba Sitagliptin bei der Senkung des HbA_{1c} statistisch signifikant überlegen (Tabelle 5).

In einer prospektiv geplanten Metaanalyse über sieben konfirmatorische Treat-to-Target-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2, siehe Tabelle 2) und bestätigter nächtlicher hypoglykämischer Episoden überlegen. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Tresiba mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucose-Wert erreicht als bei Insulin glargin.

Tabelle 2 Hypoglykämien, Ergebnisse der Metaanalyse

	Bestätigte Hypoglykämien[a]	
Geschätztes Risikoverhältnis (Insulin degludec/Insulin glargin)	Gesamt	Nächtlich
Diabetes mellitus Typ 1 + Typ 2 (zusammengenommen)	0,91*	0,74*
Erhaltungsphase [b]	0,84*	0,68*
Ältere Patienten ≥ 65 Jahre	0,82	0,65*
Diabetes mellitus Typ 1	1,10	0,83
Erhaltungsphase [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus Typ 2	0,83*	0,68*
Erhaltungsphase [b]	0,75*	0,62*
Nur Basaltherapie bei vorher Insulin-naiven Patienten	0,83*	0,64*

* Statistisch signifikant. [a] Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert. [b] Episoden ab 16. Woche

Es trat keine klinisch relevante Entwicklung von Insulin-Antikörpern nach einer Langzeitbehandlung mit Tresiba auf.

Tabelle 3 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulin detemir[1]**
N	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,3	7,3	7,3	7,3
Änderung im Mittel	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Unterschied: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Unterschied: -0,09 [-0,23; 0,05]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	7,8	8,3	7,3	8,9
Änderung im Mittel	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Unterschied: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Unterschied: -1,66 [-2,37; -0,95]*	

Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0,21	0,16	0,31	0,39
Bestätigt[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Verhältnis: 1,07 [0,89; 1,28]		*Verhältnis: 0,98 [0,80; 1,20]*	
Bestätigt nächtlich[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Verhältnis: 0,75 [0,59; 0,96]		*Verhältnis: 0,66 [0,49; 0,88]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs.
2 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 4 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Ersttherapie mit Insulin)

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulin glargin[1]**
N	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,0	7,0	6,9
Änderung im Mittel	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Unterschied: 0,09 [-0,04; 0,22]		*Unterschied: 0,04 [-0,11; 0,19]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	5,9	6,4	5,9	6,3
Änderung im Mittel	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Unterschied: -0,43 [-0,74; -0,13]		*Unterschied: -0,42 [-0,78; -0,06]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0	0,02	0	0
Bestätigt[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
	Verhältnis: 0,82 [0,64; 1,04]		*Verhältnis: 0,86 [0,58; 1,28]*	
Bestätigt nächtlich[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
	Verhältnis: 0,64 [0,42; 0,98]		*Verhältnis: 0,64 [0,30; 1,37]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Metformin ± DPP-4-Inhibitor.
2 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 5 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: links: frühere Basalinsulin-Anwender, rechts: Insulin-naiv

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptin[2]**
N	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,1	7,2	7,7
Änderung im Mittel	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Unterschied: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Unterschied: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	6,8	7,1	6,2	8,5
Änderung im Mittel	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Unterschied: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Unterschied: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwere Hypoglykämie	0,06	0,05	0,01	0
Bestätigt[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Verhältnis: 0,82 [0,69; 0,99]		*Verhältnis: 3,81 [2,40; 6,05]*	
Bestätigt nächtlich[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Verhältnis: 0,75 [0,58; 0,99]		*Verhältnis: 1,93 [0,90; 4,10]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs ± Metformin ± Pioglitazon
2 Einmal tägliche Gabe ± Metformin SH (Sulfonylharnstoff)/Glinid ± Pioglitazon
3 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 6 Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung von Tresiba mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

	26-wöchige Behandlung		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulin glargin[3]**

N	228	229	230
HbA1c (%)			
Studienende	7,3	7,2	7,1
Änderung im Mittel	-1,07	-1,28	-1,26
		Unterschied: 0,04 [-0,12; 0,20]	
	Unterschied: -0,13 [-0,29; 0,03][5]		
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Studienende	5,8	5,8	6,2
Änderung seit Studienbeginn im Mittel	-2,91	-3,15	-2,78
		Unterschied: -0,42 [-0,82; -0,02]	
	Unterschied: -0,05 [-0,45; 0,35][5]		
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)			
Schwer	0,02	0,02	0,02
Bestätigt[4]	3,63	3,64	3,48
		Verhältnis: 1,03 [0,75; 1,40]	
	Verhältnis: 1,10 [0,79; 1,52][6]		
Bestätigt nächtlich[4]	0,56	0,63	0,75
		Verhältnis: 0,77 [0,44; 1,35]	
	Verhältnis: 1,18 [0,66; 2,12][6]		

1 Einmal tägliche Gabe (mit Hauptmahlzeit am Abend) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
2 Flexible einmal tägliche Gabe (Intervallzeiten von etwa 8 bis 40 Stunden zwischen den Gaben) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
3 Einmal tägliche Gabe + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
4 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.
5 Der Unterschied bezieht sich auf Tresiba Flex – Tresiba
6 Das Verhältnis bezieht sich auf Tresiba Flex/Tresiba

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tresiba eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen gewährt:

- Neugeborene und Säuglinge von der Geburt bis zu einem Alter von unter 12 Monaten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Kinder von der Geburt bis zum Alter von unter 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

- Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis unter 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion formen sich lösliche und stabile Multihexamere, die ein Insulindepot im subkutanen Gewebe bilden. Die Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt.

Der Steady State in der Serumkonzentration wird bei täglicher Gabe von Tresiba nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Während eines Zeitraums von 24 Stunden bei der einmal täglichen Gabe war die Exposition von Insulin degludec gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt. Das Verhältnis von $AUC_{GIR,\ 0–12\ Std.,\ SS}$ zu $AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$ betrug 0,5.

Verteilung

Die Affinität von Insulin degludec zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99 % in menschlichem Plasma.

Biotransformation

Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Tresiba wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Tresiba liegt unabhängig von der Dosis bei etwa 25 Stunden.

Linearität

Nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich wird eine Proportionalität zur Dosis der Gesamtexposition beobachtet. Im direkten Vergleich werden die Anforderungen für Bioäquivalenz von Tresiba 100 E/ml und Tresiba 200 E/ml erfüllt (basierend auf $AUC_{IDeg, \tau, SS}$ und $C_{max, IDeg, SS}$).

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Personen, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten, Patienten verschiedener ethnischer Herkunft oder zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec wurden bei Kindern (6 - 11 Jahre) und Jugendlichen (12 - 18 Jahre) untersucht und waren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Insulin degludec ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Metacresol
Phenol
Zinkacetat

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Stoffe, die zu Tresiba hinzugefügt werden, können zum Abbau von Insulin degludec führen.

Tresiba darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinem anderen Mittel gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach dem ersten Öffnen darf das Arzneimittel maximal 8 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung:
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten.
Nicht einfrieren.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz:
Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.

Packungsgrößen von 1, 2, 3 und eine Bündelpackung mit 6 (2 Packungen zu je 3) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen (FlexTouch) ist für die Anwendung mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln von einer Länge bis zu 8 mm vorgesehen.
Er gibt 2 bis 160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Der Fertigpen (FlexTouch) darf nur von einer Person verwendet werden. Der Fertigpen darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Tresiba darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Tresiba darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Eine genaue Bedienungsanleitung finden Sie in der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec).

Eine Patrone enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.

*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* mit Hilfe von rekombinanter DNS.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung. (Penfill).

Klare, farblose, neutrale Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tresiba ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga einschließlich Insulin degludec wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 Internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin, 1 Einheit Insulin glargin oder 1 Einheit Insulin detemir.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.

Tresiba muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglucose zu optimieren.

Wie bei allen Insulinarzneimitteln kann eine Anpassung der Dosis bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8

Stunden zwischen den Injektionen liegen.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren.

Anfangsphase

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag liegt bei 10 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Tresiba muss einmal täglich in Kombination mit mahlzeitenbezogenem Insulin angewendet werden und erfordert eine anschließende individuelle Anpassung der Dosis.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Es wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter schnell oder kurz wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basal-, Basis-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Für die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, die von zweimal täglichem Basalinsulin wechseln oder zum Zeitpunkt der Umstellung einen $HbA_{1c} < 8,0$ % haben, muss die Tresiba Dosis individuell angepasst werden. Eine Verringerung der Dosis muss in Betracht gezogen werden und die Dosis muss anschließend basierend auf der Reaktion des Blutzuckerspiegels individuell angepasst werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tresiba kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Tresiba ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt.

Tresiba darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann.
Tresiba darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte.
Tresiba darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Tresiba wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereichs stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren.
Tresiba wird in einer Patrone (Penfill) geliefert, die zur Verwendung mit Insulininjektionssystemen von Novo Nordisk und mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhangs- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wie bei anderen Basalinsulinprodukten kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

In Situationen mit schwerer Hyperglykämie wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp, -hersteller oder eine andere Insulinmarke muss unter medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Tresiba erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen

Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie mindert.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken

Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau wie vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	*Häufigkeit*
Erkrankungen des Immunsystems	*Selten* – Überempfindlichkeit
	Selten – Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Sehr häufig* – Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Gelegentlich* – Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Häufig* – Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich – Peripheres Ödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Bei der Anwendung von Tresiba wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Lipodystrophie

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die mit Tresiba behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Tresiba wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.

- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Insulin degludec bindet spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tresiba ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba entsteht (siehe Abbildung 1). Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der einmal täglichen Gabe die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba, im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ($AUC_{GIR,\ 0\text{-}12\ Std.,\ SS}/AUC_{GIR,\ gesamt,\ SS} = 0,5$).

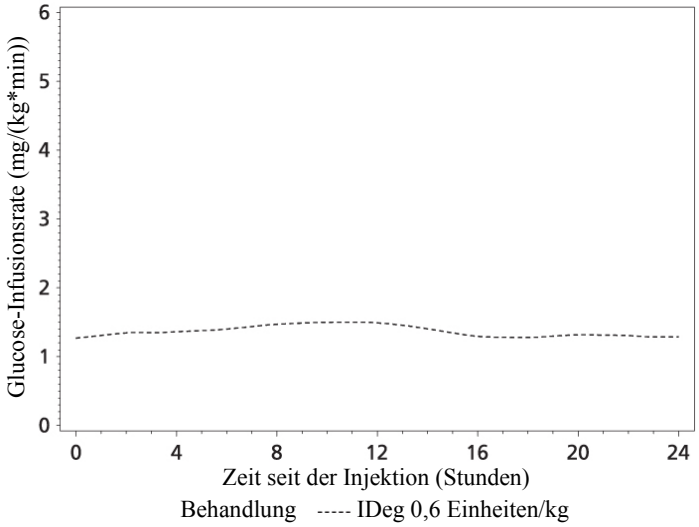


Abbildung 1 Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State - Profile im Mittel 0-24 Stunden - IDeg 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - Studie 1987

Die Wirkdauer von Tresiba liegt bei über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.

Der Steady State wird nach 2 – 3 Tagen der Anwendung erreicht.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin degludec im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die Blutzucker senkende Wirkung innerhalb von 0-24 Stunden ($AUC_{GIR, \tau, SS}$) und 2-24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2\text{-}24h, SS}$) im Vergleich zu Insulin glargin, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 Intra-individuelle Variabilität (von Tag zu Tag) der Blutzucker senkenden Wirkung von Tresiba und Insulin glargin im Steady State bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1.

	Insulin degludec (N26) (VK %)	Insulin glargin (N27) (VK %)
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung während eines Dosisintervalls ($AUC_{GIR, \tau, SS}$)	20	82
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung von 2 bis 24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2–24\ Std., SS}$)	22	92

VK: Intra-individueller Variationskoeffizient in %
SS: Steady State
$AUC_{GIR, 2–24\ Std.}$: metabolische Wirkung in den letzten 22 Stunden des Dosisintervalls (d. h. nicht von intravenöser Insulingabe während der Run-in-Phase der Clamp-Studie beeinflusst)

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung von Tresiba steigt bei höheren Dosen linear an.

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Produkte vergleichbar.

Bei der Pharmakodynamik von Tresiba besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 11 multinationale Studien mit einer Dauer von 26 oder 52 Wochen als parallel randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete Treat-to-Target-Studien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 4.275 Patienten (1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) mit Tresiba behandelt.

Die Wirkung von Tresiba wurde getestet bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Tabelle 3), bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 4) und früheren Insulinanwendern (Intensivierung der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 5) mit festem und auch mit flexiblem Injektionszeitpunkt (Tabelle 6), und die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin) bestätigt. Während Tresiba bezüglich der Verbesserungen des HbA_{1c} gegenüber anderen Insulinprodukten nicht unterlegen war, war Tresiba Sitagliptin bei der Senkung des HbA_{1c} statistisch signifikant überlegen (Tabelle 5).

In einer prospektiv geplanten Metaanalyse über sieben konfirmatorische Treat-to-Target-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2, siehe Tabelle 2) und bestätigter nächtlicher hypoglykämischer Episoden überlegen. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Tresiba mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucose-Wert erreicht als bei Insulin glargin.

Tabelle 2 Hypoglykämien, Ergebnisse der Metaanalyse

	Bestätigte Hypoglykämien[a]	
Geschätztes Risikoverhältnis (Insulin degludec/Insulin glargin)	Gesamt	Nächtlich
Diabetes mellitus Typ 1 + Typ 2 (zusammengenommen)	0,91*	0,74*
Erhaltungsphase [b]	0,84*	0,68*
Ältere Patienten ≥ 65 Jahre	0,82	0,65*
Diabetes mellitus Typ 1	1,10	0,83
Erhaltungsphase [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus Typ 2	0,83*	0,68*
Erhaltungsphase [b]	0,75*	0,62*
Nur Basaltherapie bei vorher Insulin-naiven Patienten	0,83*	0,64*

* Statistisch signifikant. [a] Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert. [b] Episoden ab 16. Woche

Es tritt keine klinisch relevante Entwicklung von Insulin-Antikörpern nach einer Langzeitbehandlung mit Tresiba auf.

Tabelle 3 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulin detemir[1]**
N	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,3	7,3	7,3	7,3
Änderung im Mittel	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Unterschied: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Unterschied: -0,09 [-0,23; 0,05]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	7,8	8,3	7,3	8,9
Änderung im Mittel	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Unterschied: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Unterschied: -1,66 [-2,37; -0,95]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0,21	0,16	0,31	0,39
Bestätigt[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Verhältnis: 1,07 [0,89; 1,28]		*Verhältnis: 0,98 [0,80; 1,20]*	
Bestätigt nächtlich[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Verhältnis: 0,75 [0,59; 0,96]		*Verhältnis: 0,66 [0,49; 0,88]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs.
2 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 4 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Ersttherapie mit Insulin)

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulin glargin[1]**
N	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,0	7,0	6,9
Änderung im Mittel	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Unterschied: 0,09 [-0,04; 0,22]		*Unterschied: 0,04 [-0,11; 0,19]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	5,9	6,4	5,9	6,3
Änderung im Mittel	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Unterschied: -0,43 [-0,74; -0,13]		*Unterschied: -0,42 [-0,78; -0,06]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0	0,02	0	0
Bestätigt[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
	Verhältnis: 0,82 [0,64; 1,04]		*Verhältnis: 0,86 [0,58; 1,28]*	
Bestätigt nächtlich[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
	Verhältnis: 0,64 [0,42; 0,98]		*Verhältnis: 0,64 [0,30; 1,37]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Metformin ± DPP-4-Inhibitor.
2 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 5 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: links: frühere Basalinsulin-Anwender, rechts: Insulin-naiv

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba[1]	**Insulin glargin[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptin[2]**
N	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,1	7,2	7,7
Änderung im Mittel	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Unterschied: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Unterschied: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	6,8	7,1	6,2	8,5
Änderung im Mittel	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Unterschied: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Unterschied: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwere Hypoglykämie	0,06	0,05	0,01	0
Bestätigt[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Verhältnis: 0,82 [0,69; 0,99]		*Verhältnis: 3,81 [2,40; 6,05]*	
Bestätigt nächtlich[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Verhältnis: 0,75 [0,58; 0,99]		*Verhältnis: 1,93 [0,90; 4,10]*	

1 Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs ± Metformin ± Pioglitazon
2 Einmal tägliche Gabe ± Metformin SH (Sulfonylharnstoff)/Glinid ± Pioglitazon
3 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 6 Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung von Tresiba mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

	26-wöchige Behandlung		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulin glargin[3]**
N	**228**	**229**	**230**
HbA1c (%)			
Studienende	7,3	7,2	7,1
Änderung im Mittel	-1,07	-1,28	-1,26
		Unterschied: 0,04 [-0,12; 0,20]	
	Unterschied: -0,13 [-0,29; 0,03][5]		
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Studienende	5,8	5,8	6,2
Änderung seit Studienbeginn im Mittel	-2,91	-3,15	-2,78
		Unterschied: -0,42 [-0,82; -0,02]	
	Unterschied: -0,05 [-0,45; 0,35][5]		
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)			
Schwer	0,02	0,02	0,02
Bestätigt[4]	3,63	3,64	3,48
		Verhältnis: 1,03 [0,75; 1,40]	
	Verhältnis: 1,10 [0,79; 1,52][6]		
Bestätigt nächtlich[4]	0,56	0,63	0,75
		Verhältnis: 0,77 [0,44; 1,35]	
	Verhältnis: 1,18 [0,66; 2,12][6]		

1 Einmal tägliche Gabe (mit Hauptmahlzeit am Abend) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
2 Flexible einmal tägliche Gabe (Intervallzeiten von etwa 8 bis 40 Stunden zwischen den Gaben) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
3 Einmal tägliche Gabe + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.
4 Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.
5 Der Unterschied bezieht sich auf Tresiba Flex – Tresiba
6 Das Verhältnis bezieht sich auf Tresiba Flex/Tresiba

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tresiba eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen gewährt:

- Neugeborene und Säuglinge von der Geburt bis zu einem Alter von unter 12 Monaten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Kinder von der Geburt bis zum Alter von unter 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

- Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis unter 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion formen sich lösliche und stabile Multihexamere, die ein Insulindepot im subkutanen Gewebe bilden. Die Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt.

Der Steady State in der Serumkonzentration wird bei täglicher Gabe von Tresiba nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Während eines Zeitraums von 24 Stunden bei der einmal täglichen Gabe war die Exposition von Insulin degludec gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt. Das Verhältnis von $AUC_{GIR,\ 0–12\ Std.,\ SS}$ zu $AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$ betrug 0,5.

Verteilung

Die Affinität von Insulin degludec zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99 % in menschlichem Plasma.

Biotransformation

Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Tresiba wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Tresiba liegt unabhängig von der Dosis bei etwa 25 Stunden.

Linearität

Nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich wird eine Proportionalität zur Dosis der Gesamtexposition beobachtet. Im direkten Vergleich werden die Anforderungen für Bioäquivalenz von Tresiba 100 E/ml und Tresiba 200 E/ml erfüllt (basierend auf $AUC_{IDeg,\ \tau,\ SS}$ und $C_{max,\ IDeg,\ SS}$).

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Personen, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten, Patienten verschiedener ethnischer Herkunft oder zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec wurden bei Kindern (6 - 11 Jahre) und Jugendlichen (12 - 18 Jahre) untersucht und waren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Insulin degludec ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Metacresol
Phenol
Zinkacetat
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Stoffe, die zu Tresiba hinzugefügt werden, können zum Abbau von Insulin degludec führen.

Tresiba darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinem anderen Mittel gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach dem ersten Öffnen darf das Arzneimittel maximal 8 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung:
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten.
Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz:
Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern.
Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Umkarton.

Packungsgrößen von 5 und 10 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patrone (Penfill) ist für die Anwendung mit Injektionssystemen von Novo Nordisk (mehrfach verwendbare Injektionssysteme, nicht in der Packung enthalten) und mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln von einer Länge bis zu 8 mm vorgesehen. Die dem Injektionssystem beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Die Patrone (Penfill) darf nur von einer Person verwendet werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Tresiba darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Tresiba darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Eine genaue Bedienungsanleitung finden Sie in der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Dänemark

NovoNordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt im Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nach dem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs
Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR-Einreichungszyklus des Arzneimittels den Standardvorgaben folgen.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat vor der Markteinführung allen Ärzte und medizinischem Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie in die Behandlung und dem Management von Diabetespatienten involviert sein werden und allen Apothekern, von denen erwartet wird, dass sie Tresiba abgeben werden, ein Schulungspaket zur Verfügung zu stellen.

Ziel des Schulungspaketes ist es, das Bewusstsein über die Einführung einer neuen Insulinstärke in den europäischen Markt zu erhöhen und die wesentlichen Unterschiede im Aussehen der Packungen sowie der Fertigpens zu beschreiben, um das Risiko von Medikationsfehlern und Verwechslungen zwischen den beiden verschiedenen Stärken von Tresiba zu minimieren.

Das Schulungspaket soll Folgendes enthalten:

– Direkt an das medizinische Fachpersonal adressiertes Informationsschreiben wie unten beschrieben:
– die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage
– Poster, die in Apotheken/diabetischen Einrichtungen angebracht werden sollen
– Patientenbroschüren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das medizinische Fachpersonal darüber informiert ist, dass alle Patienten, denen Tresiba verschrieben wurde, eine Patientenbroschüre erhalten und vor der Verschreibung bzw. der Abgabe von Tresiba in der korrekten Anwendung des Fertigpens geschult werden müssen.

Das Poster für Apotheken und diabetische Einrichtungen hat die folgenden Schlüsselelemente zu enthalten:

– dass Tresiba in 2 Stärken erhältlich ist
– wesentliche Unterschiede im Aussehen der Packungen und der Fertigpens
– bei der Verschreibung sicherzustellen, dass auf dem Rezept die korrekte Stärke erwähnt ist
– vor der Abgabe immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die korrekte Stärke an den Patienten abgegeben wird
– immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden verschiedenen Stärken von Tresiba zu vermeiden
– nicht außerhalb des Fertigpens anwenden (z. B. Spritzen)
– Melden von Medikationsfehlern und jeglichen Nebenwirkungen.

Die Patientenbroschüre hat die folgenden Schlüsselelemente zu enthalten:

– dass Tresiba in 2 Stärken erhältlich ist
– wesentliche Unterschiede im Aussehen der Packungen und der Fertigpens
– immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden verschiedenen Stärken von Tresiba zu vermeiden
– Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen/assistieren zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde
– immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zu verwenden, um die Dosis zu wählen. Die Dosis darf nicht durch Zählen der Penklicks eingestellt werden.
– die eingestellten Einheiten zu überprüfen, bevor Insulin injiziert wird

– Die Dosisanzeige zeigt die Zahl der Einheiten unabhängig von der Stärke, daher darf keine Umrechnung der Dosis erfolgen
– Melden von Medikationsfehlern und jeglichen Nebenwirkungen.

Der Inhaber der Genehmigung zum Inverkehrbringen hat den finalen Text des direkt an das medizinische Fachpersonal adressierten Informationsschreibens und den Inhalt der Patientenbroschüre zusammen mit dem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedsstaat vor der Versendung des Schulungspaketes im betreffenden Mitgliedsstaat abzustimmen.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 3,66 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

1 x 3 ml
5 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Fertigpen 100

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES PENS (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung
Insulin degludec
FlexTouch

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

s.c. Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 3,66 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

Bündelpackung: 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens mit je 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Fertigpen 100

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 3,66 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

Bündelpackung: 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens mit je 3 ml
Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Fertigpen 100

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Fertigpen (FlexTouch) mit 200 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen enthält 600 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 200 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 7,32 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

1 x 3 ml
2 x 3 ml
3 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

Vorsicht: Ein Schritt entspricht 2 Einheiten
- der Pen zeigt die Dosis an

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Fertigpen 200

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES PENS (Fertigpen (FlexTouch) mit 200 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung
Insulin degludec
FlexTouch

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

s.c. Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (Fertigpen (FlexTouch) mit 200 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen enthält 600 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 200 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 7,32 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

Bündelpackung: 6 (2 Packungen zu je 3) Fertigpens mit je 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

Vorsicht: Ein Schritt entspricht 2 Einheiten
- der Pen zeigt die Dosis an

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Fertigpen 200

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (Fertigpen (FlexTouch) mit 200 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen enthält 600 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 200 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 7,32 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

Bündelpackung: 6 (2 Packungen zu je 3) Fertigpens mit je 3 ml
Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

Vorsicht: Ein Schritt entspricht 2 Einheiten
- der Pen zeigt die Dosis an

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Fertigpen 200

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Patrone (Penfill) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Insulin degludec

2. WIRKSTOFF

Eine Patrone enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec (entsprechend 3,66 mg).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (Penfill)

5 x 3 ml
10 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tresiba Patrone 100

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (Patrone (Penfill) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung
Insulin degludec
Penfill

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

s.c. Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tresiba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tresiba beachten?
3. Wie ist Tresiba anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tresiba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tresiba und wofür wird es angewendet?

Tresiba ist ein lang wirkendes Basalinsulin, genannt Insulin degludec. Es wird zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen angewendet. Tresiba hilft Ihrem Körper dabei, Ihren Blutzuckerspiegel zu senken. Es wird einmal täglich angewendet. Im Falle, dass Sie Ihren normalen Dosierungszeitplan nicht einhalten können, können Sie den Injektionszeitpunkt auch ändern, da die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba lange anhält (siehe „Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung“ in Abschnitt 3).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba immer in Kombination mit mahlzeitenbezogenen schnell wirkenden Insulinarzneimitteln angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tresiba beachten?

Tresiba darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Insulin degludec oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tresiba anwenden. Achten Sie besonders auf Folgendes:

- Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist, folgen Sie den Anweisungen zu niedrigem Blutzucker in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“
- Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker zu hoch ist, folgen Sie den Anweisungen zu hohem Blutzucker in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“
- Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel – Wenn Sie von einer anderen Insulinart, -marke oder Insulin eines anderen Herstellers wechseln, kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis verändert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Zur Anwendung von Pioglitazon zusammen mit Insulin, siehe unten („Pioglitazon“).

- Augenerkrankungen – Rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (eine Augenerkrankung) führen. Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sicherstellen der Anwendung der richtigen Insulinart – Überprüfen Sie immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett, um eine versehentliche Verwechslung verschiedener Stärken von Tresiba oder mit anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Wenn Sie schlecht sehen, siehe Abschnitt 3 „Wie ist Tresiba anzuwenden?“

Kinder und Jugendliche
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen, denn es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren vor.

Anwendung von Tresiba zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden.
Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel – dies kann bedeuten, dass Ihre Insulindosis angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Insulinbehandlung auswirken können.

Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken (Hypoglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (zum Einnehmen (oral) und zur Injektion)
- Sulfonamide zur Behandlung von Infektionen
- anabole Steroide, wie z. B. Testosteron
- Betarezeptorenblocker zur Behandlung von hohem Blutdruck. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnhinweise für einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Abschnitt 4 „Die Warnzeichen einer Unterzuckerung“).
- Acetylsalicylsäure (und andere Salicylate) zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen (Hyperglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- Danazol zur Behandlung einer Endometriose
- Orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung
- Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glucocorticoide, wie z. B. „Cortison“, zur Behandlung von Entzündungen
- Sympathomimetika, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin zur Behandlung von Asthma
- Thiazide zur Behandlung von hohem Blutdruck oder starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Octreotid und Lanreotid – zur Behandlung einer seltenen Störung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird (Akromegalie). Beide können Ihren Blutzuckerspiegel entweder ansteigen lassen oder senken.

Pioglitazon - orales Antidiabetikum zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Einige Patienten mit bereits seit Langem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankung oder vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz, wie ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder eine schnelle Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme) auftreten.

Wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie nicht sicher sind), wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung von Tresiba zusammen mit Alkohol
Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich Ihr Insulinbedarf verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Sie sollten daher Ihren Blutzuckerspiegel öfter als gewöhnlich messen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Tresiba dem Baby während der Schwangerschaft schadet. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder eine Schwangerschaft vermuten oder planen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es kann sein, dass Ihre Insulindosis während der Schwangerschaft und nach der Entbindung angepasst werden muss. Eine engmaschige Kontrolle Ihres Diabetes während der Schwangerschaft und die Vorbeugung von zu niedrigem Blutzucker (Hypoglykämien) sind besonders für die Gesundheit Ihres Babys wichtig.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig oder zu hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie fahren können, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist.
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Tresiba
Tresiba enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tresiba anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige des Pens nicht ablesen können, verwenden Sie den Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.

Der Fertigpen kann pro Einzelinjektion 1-80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit abgeben.

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:
- wie viel Tresiba Sie täglich benötigen.
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen und ob Sie eine höhere oder niedrigere Dosis benötigen.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung
- Befolgen Sie immer die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes.
- Wenden Sie Tresiba einmal am Tag an, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.
- Falls es einmal nicht möglich ist, den gewohnten Zeitpunkt der Anwendung einzuhalten, kann Tresiba zu einem anderen Zeitpunkt des Tages angewendet werden. Es müssen aber mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.
- Wenn Sie Ihre bisherige Ernährung umstellen möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da sich mit einer Ernährungsumstellung auch Ihr Insulinbedarf ändern kann.

Basierend auf Ihrem Blutzuckerspiegel kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, fragen Sie Ihren Arzt, ob Ihre Behandlung angepasst werden muss.

Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden, aber wenn Sie schon älter sind, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter kontrollieren müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter bestimmen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Injektion Ihres Arzneimittels
Bevor Sie Tresiba zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die korrekte Anwendung des Fertigpens zeigen.
- Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett des Pens, um sicherzustellen, dass es sich um Tresiba 100 Einheiten/ml handelt.

Tresiba darf nicht angewendet werden,
- in Insulininfusionspumpen.
- wenn der Pen beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Tresiba aufzubewahren?“).
- wenn das Insulin nicht klar und farblos aussieht.

Wie wird das Arzneimittel injiziert?
- Tresiba wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Oberschenkel, Ihre Oberarme oder Ihre Bauchdecke (Abdomen) am besten geeignet.
- Wechseln Sie jeden Tag die Injektionsstelle, um das Risiko der Bildung von Verdickungen und Vertiefungen in der Haut zu verringern (siehe Abschnitt 4).

Eine detaillierte Bedienungsanleitung für die Anwendung finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Tresiba angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie zu viel Insulin injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie) – siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu niedriger Blutzucker“.

Wenn Sie die Anwendung von Tresiba vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, injizieren Sie sich diese Dosis, sobald Sie den Fehler bemerken, wobei mindestens 8 Stunden zwischen zwei Dosen liegen müssen. Sollte es bereits Zeit für Ihre nächste reguläre Dosis sein, wenn Sie feststellen, dass Sie die vorhergehende Dosis vergessen haben, holen Sie die fehlende Dosis nicht nach. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Tresiba abbrechen
Beenden Sie Ihre Insulintherapie nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung Ihres Insulins beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel und Ketoazidose führen (einer Übersäuerung des Blutes) (siehe die Hinweise in Abschnitt 4 „Zu hoher Blutzucker“).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker) kann bei der Insulinbehandlung sehr häufig auftreten (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten). Dies kann sehr schwerwiegend sein. Wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden. Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und können lebensbedrohlich sein. Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, unternehmen Sie sofort etwas, um Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Siehe Hinweis in „Zu niedriger Blutzucker“ weiter unten.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf das Insulin oder einen der sonstigen Bestandteile von Tresiba auftritt (wird selten beobachtet), beenden Sie die Anwendung von Tresiba und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:
- Die lokalen Reaktionen breiten sich auf andere Körperteile aus.
- Sie fühlen sich plötzlich unwohl und schwitzen.
- Ihnen wird schlecht (Sie erbrechen sich).
- Sie bekommen Atembeschwerden.
- Sie bekommen Herzrasen oder Ihnen ist schwindelig.

Weitere Nebenwirkungen können sein:

Häufig *(kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*
Lokale Reaktionen: Es können lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Symptome sind unter anderem: Schmerz, Rötung, Nesselsucht, Schwellung und Juckreiz. Diese Reaktionen verschwinden normalerweise nach einigen Tagen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls sie nach einigen Wochen nicht verschwunden sind. Brechen Sie die Behandlung mit Tresiba ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn die Reaktionen schwerwiegend sind. Für weitere Informationen siehe „Schwere allergische Reaktion“ weiter oben.

Gelegentlich *(kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)*
Hautveränderungen an der Injektionsstelle (Lipodystrophie): Das Unterhautfettgewebe an der Injektionsstelle kann schrumpfen (Lipatrophie) oder zunehmen (Lipohypertrophie). Wenn Sie die Injektionsstelle bei jeder Anwendung wechseln, kann dies das Risiko solcher Hautveränderungen verringern. Wenn Sie diese Hautveränderungen feststellen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie die Injektion immer an der gleichen Stelle durchführen, können sich diese Reaktionen verschlimmern und die Menge des Arzneimittels aus dem Pen, die von Ihrem Körper aufgenommen wird, verändern.
Schwellung an den Gelenken: Wenn Sie Ihr Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, lagert Ihr Körper möglicherweise ungewöhnlich viel Wasser ein. Dies verursacht Schwellungen an den Knöcheln und anderen Gelenken. Normalerweise klingen diese bald ab.

Selten *(kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)*
Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen wie Nesselsucht, Schwellungen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz auslösen.

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetes-Behandlung
- Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Zu niedriger Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
Alkohol trinken, zu viel Insulin injizieren, sich mehr als sonst körperlich anstrengen, zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten und können sein:
Kopfschmerzen, undeutliche Sprache, Herzrasen, kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Übelkeit, großer Hunger, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit und Schwäche, Verwirrung,

Konzentrationsschwierigkeiten, vorübergehende Sehstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird
- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).
- Messen Sie Ihren Blutzucker falls möglich und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen, da wie bei allen Basalinsulinarzneimitteln die Erholung von der Unterzuckerung verzögert sein kann.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung verschwunden sind oder sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Dann führen Sie Ihre Insulinbehandlung wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren
Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, bewusstlos zu werden.

Sagen Sie Ihnen, dass sie Sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:
- in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- **nichts** zu Essen oder Trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon injiziert wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.
- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf eine Glucagoninjektion ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden.
- Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu vorübergehenden oder dauerhaften Hirnschäden oder sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel so sehr gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren haben
- Ihnen Glucagon injiziert wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, da möglicherweise Ihre Insulininjektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden müssen.

- Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)

Zu hoher Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als üblich, Alkohol trinken, eine Infektion oder Fieber haben, nicht genug Insulin injiziert haben, dauerhaft zu wenig Insulin für Ihren Bedarf anwenden, die Anwendung Ihres Insulins vergessen oder Ihre Insulinbehandlung abbrechen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen zu hohen Blutzuckers treten normalerweise allmählich auf:
gerötete trockene Haut, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, fruchtig (nach Aceton) riechender Atem, verstärkter Harndrang, Durst, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen.
Diese Symptome können Anzeichen eines sehr ernsten Zustandes sein, den man Ketoazidose nennt. Ketoazidose bezeichnet die Zunahme von Säure im Blut, da der Körper Fett anstatt Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma oder schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt
- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Tresiba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton des Pens nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem ersten Gebrauch
Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz
Nicht im Kühlschrank lagern. Sie können Ihren Tresiba Fertigpen (FlexTouch) mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) bis zu 8 Wochen lang aufbewahren.

Lassen Sie die Penkappe des Pens immer aufgesetzt, wenn er nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tresiba enthält
- Der Wirkstoff ist: Insulin degludec. Jeder ml der Lösung enthält 100 Einheiten (E) Insulin degludec. Jeder Fertigpen (3 ml) enthält 300 Einheiten (E) Insulin degludec.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tresiba aussieht und Inhalt der Packung
Tresiba ist eine klare und farblose Injektionslösung in einem Fertigpen (300 Einheiten pro 3 ml).

Packungsgrößen von 1, 5 und 10 (2 x 5) Fertigpens zu je 3 ml. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Bedienungsanleitung für Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch)

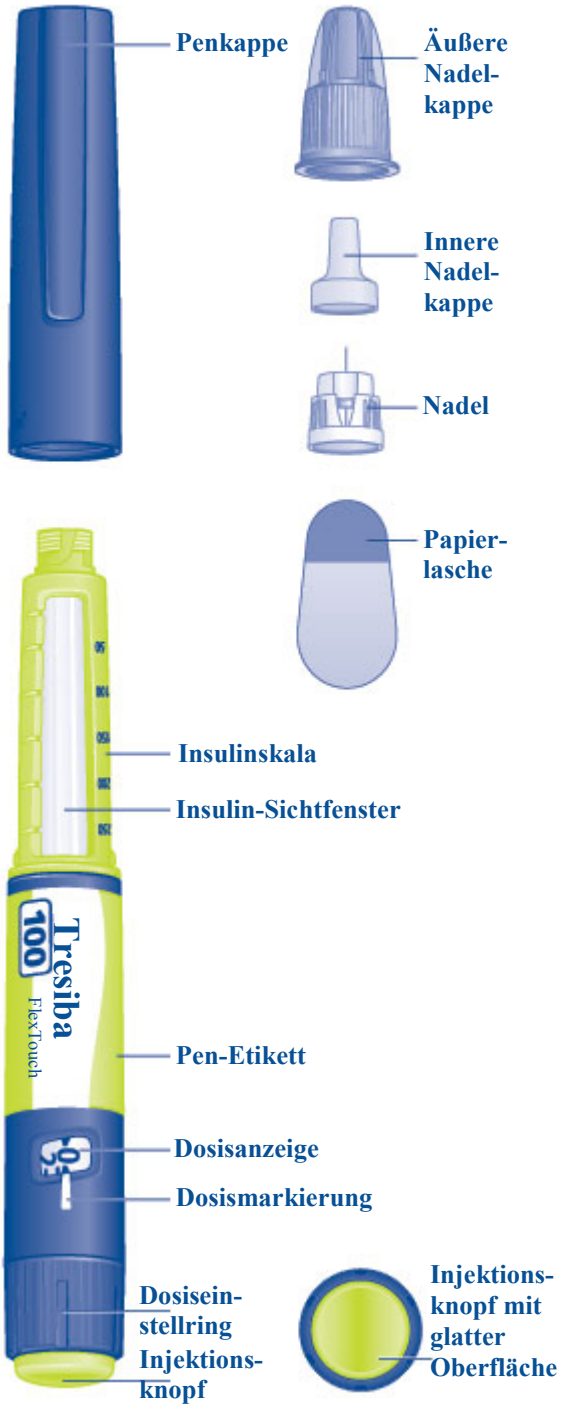
Bitte lesen Sie diese Anleitung vor der Anwendung Ihres FlexTouch Fertigpens **sorgfältig durch. Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung** von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben.
Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, um **sicherzustellen, dass er Tresiba 100 Einheiten/ml enthält.** Dann schauen Sie sich die Abbildungen unten an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.

Ihr Pen ist ein Fertigpen mit einstellbarer Dosis, der 300 Einheiten Insulin enthält. Sie können **maximal 80 Einheiten pro Dosis in Schritten von jeweils 1 Einheit einstellen**. Ihr Pen ist für die Anwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Nadeln sind in der Packung nicht enthalten.

Wichtige Informationen
Lesen Sie sich diese Hinweise genau durch, da sie für die sichere Anwendung des Pens wichtig sind.

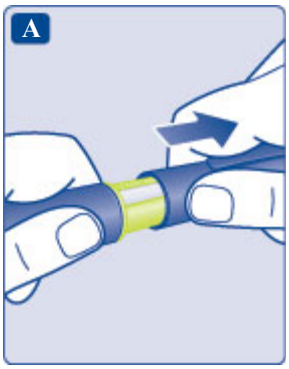
Tresiba Fertigpen und Nadel (Beispiel) (FlexTouch)



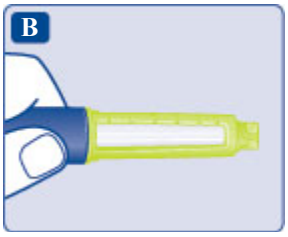
1 Bereiten Sie Ihren Pen vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett** Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er Tresiba 100 Einheiten/ml enthält. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie mehr als eine Insulinart anwenden.

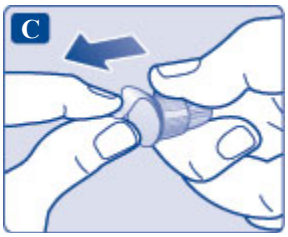
- **Nehmen Sie die Penkappe ab.**



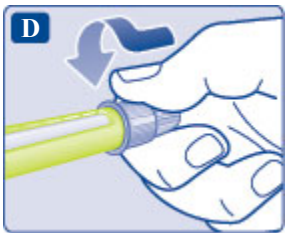
- **Überprüfen Sie, ob das Insulin in Ihrem Pen klar** und farblos aussieht.
  Schauen Sie durch das Insulin-Sichtfenster. Wenn das Insulin trüb aussieht, verwenden Sie den Pen nicht.



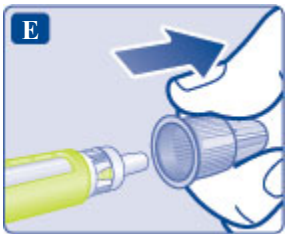
- **Nehmen Sie eine neue Nadel** und ziehen Sie die Papierlasche ab.



- **Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.**

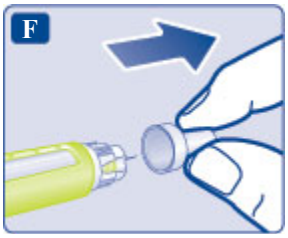


- **Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und heben Sie diese für später auf.** Sie werden sie nach der Injektion brauchen, um die Nadel sicher vom Pen zu entfernen.



- **Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.** Wenn Sie versuchen, sie wieder aufzusetzen, könnten Sie sich versehentlich mit der Nadel stechen.

  Ein Tropfen Insulin kann an der Spitze der Nadel erscheinen. Dies ist normal, aber Sie müssen den Insulinfluss dennoch überprüfen.



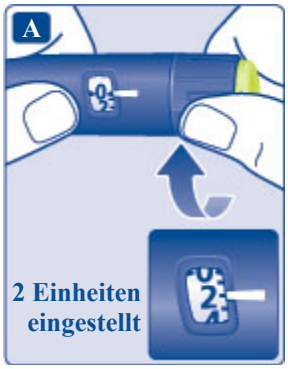
⚠ **Benutzen Sie für jede Injektion eine neue Nadel**. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

⚠ **Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.**

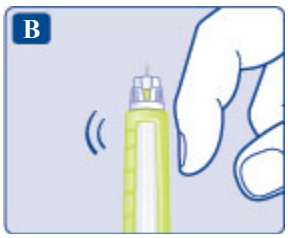
2 Überprüfen Sie den Insulinfluss

- **Überprüfen Sie immer den Insulinfluss, bevor Sie mit der Anwendung beginnen. Dies trägt dazu bei, sicherzustellen, dass Sie die vollständige Insulindosis erhalten**.

- Drehen Sie den Dosiseinstellring auf **2 Einheiten. Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige „2“ anzeigt.**



- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben.
  Klopfen Sie ein paar Mal leicht gegen den oberen Teil des Pens, um eventuell vorhandene Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen.



- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt,** bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.
  Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
  An der Spitze der Nadel sollte ein Tropfen Insulin erscheinen.

An der Spitze der Nadel kann eine kleine Luftblase verbleiben, diese wird jedoch nicht injiziert.

Wenn kein Tropfen erscheint, wiederholen Sie die Schritte 2**A** bis 2**C** bis zu 6 mal. Falls dann immer noch kein Tropfen erscheint, wechseln Sie die Nadel und wiederholen Sie die Schritte 2**A** bis 2**C** noch einmal.

Wenn dann noch immer kein Tropfen Insulin austritt, entsorgen Sie den Pen und verwenden Sie einen neuen.

⚠ **Vergewissern Sie sich immer, dass ein Tropfen an der Spitze der Nadel erscheint**, bevor Sie die Injektion durchführen.
Wenn kein Tropfen erscheint, wird **kein** Insulin injiziert, selbst wenn sich die Dosisanzeige bewegt.

3 Stellen Sie Ihre Dosis ein

- **Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige auf „0“ steht, bevor Sie beginnen.**
  Die Ziffer 0 erscheint auf der Höhe der Dosismarkierung.

- **Drehen Sie den Dosiseinstellring, um die benötigte Dosis einzustellen,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

Wenn Sie eine falsche Dosis eingestellt haben, können Sie diese durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.

Sie können eine Dosis von maximal 80 Einheiten einstellen.

Der Dosiseinstellring ändert die Anzahl der Einheiten. Nur die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zeigen an, wie viele Einheiten Sie pro Dosis einstellen.

Sie können bis zu 80 Einheiten pro Dosis einstellen. Wenn Ihr Pen weniger als 80 Einheiten enthält, stoppt die Dosisanzeige bei der Zahl der verbliebenen Einheiten.

Der Dosiseinstellring macht unterschiedliche Klickgeräusche, je nachdem, ob er vorwärts, rückwärts oder über die Anzahl der verbleibenden Einheiten hinaus gedreht wird. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.

⚠ **Verwenden Sie immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung, um zu sehen, wie viele Einheiten Sie eingestellt haben, bevor Sie das Insulin injizieren.**
Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens, um Ihre Dosis einzustellen.
Verwenden Sie nicht die Insulinskala, da sie nur ungefähr anzeigt, wie viel Insulin sich noch in Ihrem Pen befindet.

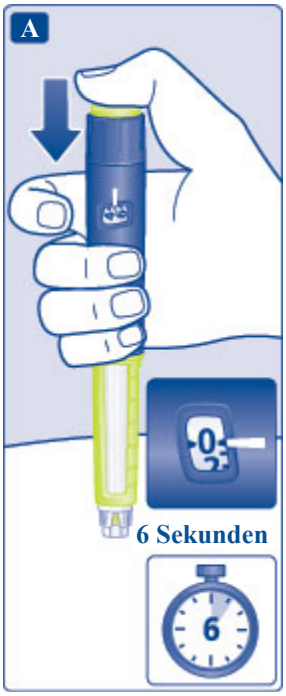
4 Injizieren Sie Ihre Dosis

- **Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

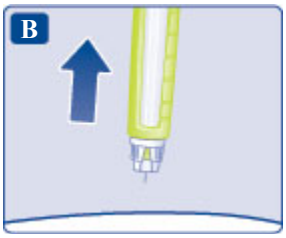
- **Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können.**
Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit Ihren Fingern. Dies könnte die Injektion unterbrechen.

- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.**
Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
Dann können Sie ein Klicken hören oder fühlen.

- **Lassen Sie die Nadel für mindestens 6 Sekunden unter der Haut,** um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis erhalten.



- **Ziehen Sie die Nadel und den Pen gerade aus Ihrer Haut.**
  Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht mit einem Wattetupfer darauf. Reiben Sie den Bereich nicht.

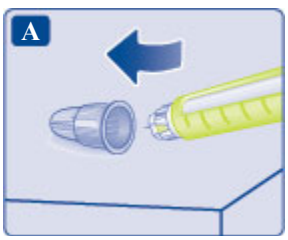


Eventuell ist nach der Injektion ein Insulintropfen an der Spitze der Nadel zu sehen. Dies ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.

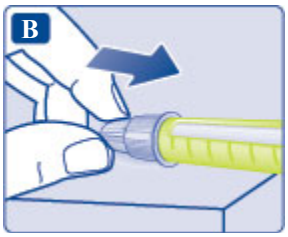
⚠ **Achten Sie immer auf die Dosisanzeige, um zu wissen, wie viele Einheiten Sie injizieren.**
Die Dosisanzeige zeigt die genaue Zahl der Einheiten an. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.

5 Nach Ihrer Injektion

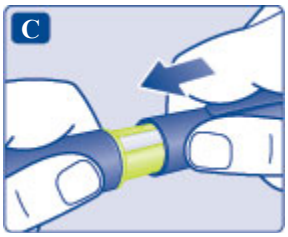
- **Führen Sie die Nadelspitze auf einer flachen Unterlage in die äußere Nadelkappe ein,** ohne die Nadel oder die äußere Kappe zu berühren.



- Sobald die Nadel bedeckt ist, **drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.**
- **Schrauben Sie die Nadel ab** und entsorgen Sie sie sorgfältig.



- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch wieder auf den Pen, um das Insulin vor Licht zu schützen.



Entsorgen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel, um die Injektionen zu erleichtern und verstopfte Nadeln zu vermeiden. Wenn die Nadel verstopft ist, wird **kein** Insulin injiziert.

Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn **ohne** aufgeschraubte Nadel, wie es Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal gezeigt haben bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.

⚠ **Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich mit der Nadel stechen.

⚠ **Entfernen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel vom Pen.**
Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Insulin und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

6 Wie viel Insulin ist noch übrig?

- Die **Insulinskala** zeigt Ihnen, wie viel Insulin **ungefähr** noch in Ihrem Pen übrig ist.

- **Um genau zu sehen, wie viel Insulin noch übrig ist,** benutzen Sie die Dosisanzeige:
Drehen Sie den Dosiseinstellring so lange, bis die **Dosisanzeige stoppt**.
Wenn sie 80 anzeigt, sind noch **mindestens 80** Einheiten in Ihrem Pen übrig.
Wenn sie **weniger als 80** anzeigt, entspricht die angezeigte Zahl der Anzahl der in Ihrem Pen verbliebenen Einheiten.

- Drehen Sie den Dosiseinstellring so lange zurück, bis die Dosisanzeige „0“ anzeigt.
- Wenn Sie mehr Insulin benötigen als die in Ihrem Pen verbliebenen Einheiten, können Sie die Dosis auf zwei Pens aufteilen.

⚠ **Führen Sie die Berechnung sehr sorgfältig durch.**
Wenn Sie sich nicht sicher sind, injizieren Sie sich die komplette Dosis mit einem neuen Pen.

⚠ **Weitere wichtige Informationen**

- **Haben Sie Ihren Pen immer bei sich.**
- Haben Sie für den Fall des Verlustes oder einer Beschädigung **immer einen zusätzlichen Pen und neue Nadeln bei sich.**
- Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln immer **unzugänglich für Dritte**, insbesondere Kinder, auf.
- **Teilen Sie Ihren Pen oder Ihre Nadeln niemals** mit anderen Menschen.
- Pflegekräfte müssen **sehr vorsichtig im Umgang mit gebrauchten Nadeln sein,** um Nadelstichverletzungen und die Übertragung von Infektionen zu vermeiden.

Die Pflege Ihres Pens

- **Lassen Sie den Pen nicht in einem Auto** oder an einem anderen Ort, wo es zu heiß oder zu kalt werden kann.
- **Bringen Sie den Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.**
- **Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden.** Falls erforderlich, reinigen Sie ihn mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch.
- **Lassen Sie den Pen nicht fallen** und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen.
Wenn Sie ihn fallen lassen oder ein Problem vermuten, schrauben Sie eine neue Nadel auf und überprüfen Sie vor der Injektion den Insulinfluss.
- **Versuchen Sie nicht, Ihren Pen wieder aufzufüllen.** Sobald er leer ist, muss er entsorgt werden.
- **Versuchen Sie weder Ihren Pen zu reparieren** noch ihn auseinander zu nehmen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Insulin degludec

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
– Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
– Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
– Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
– Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist Tresiba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tresiba beachten?
3. Wie ist Tresiba anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tresiba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tresiba und wofür wird es angewendet?

Tresiba ist ein lang wirkendes Basalinsulin, genannt Insulin degludec. Es wird zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen angewendet. Tresiba hilft Ihrem Körper dabei, Ihren Blutzuckerspiegel zu senken. Es wird einmal täglich angewendet. Im Falle, dass Sie Ihren normalen Dosierungszeitplan nicht einhalten können, können Sie den Injektionszeitpunkt auch ändern, da die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba lange anhält (siehe „Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung“ in Abschnitt 3).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba immer in Kombination mit mahlzeitenbezogenen schnell wirkenden Insulinarzneimitteln angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tresiba beachten?

Tresiba darf nicht angewendet werden,
• wenn Sie allergisch gegen Insulin degludec oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tresiba anwenden. Achten Sie besonders auf Folgendes:

• Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist, folgen Sie den Anweisungen zu niedrigem Blutzucker in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“
• Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker zu hoch ist, folgen Sie den Anweisungen zu hohem Blutzucker in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“
• Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel – Wenn Sie von einer anderen Insulinart, -marke oder Insulin eines anderen Herstellers wechseln, kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis verändert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

- Zur Anwendung von Pioglitazon zusammen mit Insulin, siehe unten („Pioglitazon“).
- Augenerkrankungen – Rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (eine Augenerkrankung) führen. Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sicherstellen der Anwendung der richtigen Insulinart – Überprüfen Sie immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett, um eine versehentliche Verwechslung verschiedener Stärken von Tresiba oder mit anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Wenn Sie schlecht sehen, siehe Abschnitt 3 „Wie ist Tresiba anzuwenden?“

Kinder und Jugendliche
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen, denn es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren vor.

Anwendung von Tresiba zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden.
Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel – dies kann bedeuten, dass Ihre Insulindosis angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Insulinbehandlung auswirken können.

Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken (Hypoglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (zum Einnehmen (oral) und zur Injektion)
- Sulfonamide zur Behandlung von Infektionen
- anabole Steroide, wie z. B. Testosteron
- Betarezeptorenblocker zur Behandlung von hohem Blutdruck. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnhinweise für einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Abschnitt 4 „Die Warnzeichen einer Unterzuckerung“).
- Acetylsalicylsäure (und andere Salicylate) zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen (Hyperglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- Danazol zur Behandlung einer Endometriose
- Orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung
- Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glucocorticoide, wie z. B. „Cortison“, zur Behandlung von Entzündungen
- Sympathomimetika, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin zur Behandlung von Asthma
- Thiazide zur Behandlung von hohem Blutdruck oder starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Octreotid und Lanreotid – zur Behandlung einer seltenen Störung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird (Akromegalie). Beide können Ihren Blutzuckerspiegel entweder ansteigen lassen oder senken.

Pioglitazon - orales Antidiabetikum zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Einige Patienten mit bereits seit Langem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankung oder vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz, wie ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder eine schnelle Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen

(Ödeme) auftreten.

Wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie nicht sicher sind), wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung von Tresiba zusammen mit Alkohol
Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich Ihr Insulinbedarf verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Sie sollten daher Ihren Blutzuckerspiegel öfter als gewöhnlich messen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Tresiba dem Baby während der Schwangerschaft schadet. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder eine Schwangerschaft vermuten oder planen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es kann sein, dass Ihre Insulindosis während der Schwangerschaft und nach der Entbindung angepasst werden muss. Eine engmaschige Kontrolle Ihres Diabetes während der Schwangerschaft und die Vorbeugung von zu niedrigem Blutzucker (Hypoglykämien) sind besonders für die Gesundheit Ihres Babys wichtig.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig oder zu hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie fahren können, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist.
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Tresiba
Tresiba enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tresiba anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige des Pens nicht ablesen können, verwenden Sie den Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.

Der Fertigpen kann pro Einzelinjektion 2-160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten abgeben.

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:
- wie viel Tresiba Sie täglich benötigen.
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen und ob Sie eine höhere oder niedrigere Dosis benötigen.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung
- Befolgen Sie immer die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes.
- Wenden Sie Tresiba einmal am Tag an, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.
- Falls es einmal nicht möglich ist, den gewohnten Zeitpunkt der Anwendung einzuhalten, kann Tresiba zu einem anderen Zeitpunkt des Tages angewendet werden. Es müssen aber mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.
- Wenn Sie Ihre bisherige Ernährung umstellen möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da sich mit einer Ernährungsumstellung auch Ihr Insulinbedarf ändern kann.

Basierend auf Ihrem Blutzuckerspiegel kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, fragen Sie Ihren Arzt, ob Ihre Behandlung angepasst werden muss.

Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden, aber wenn Sie schon älter sind, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter kontrollieren müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter bestimmen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Injektion Ihres Arzneimittels
Bevor Sie Tresiba zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die korrekte Anwendung des Fertigpens zeigen.
- Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett des Pens, um sicherzustellen, dass es sich um Tresiba 200 Einheiten/ml handelt.
- Die Dosisanzeige Ihres Pens zeigt die exakte Anzahl der Insulin-Einheiten. Führen Sie keine Dosis-Umrechnung durch.

Tresiba darf nicht angewendet werden,
- in Insulininfusionspumpen.
- wenn der Pen beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Tresiba aufzubewahren?“).
- wenn das Insulin nicht klar und farblos aussieht.

Wie wird das Arzneimittel injiziert?
- Tresiba wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Oberschenkel, Ihre Oberarme oder Ihre Bauchdecke (Abdomen) am besten geeignet.
- Wechseln Sie jeden Tag die Injektionsstelle, um das Risiko der Bildung von Verdickungen und Vertiefungen in der Haut zu verringern (siehe Abschnitt 4).

Eine detaillierte Bedienungsanleitung für die Anwendung finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Tresiba angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie zu viel Insulin injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie) – siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu niedriger Blutzucker“.

Wenn Sie die Anwendung von Tresiba vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, injizieren Sie sich diese Dosis so bald Sie den Fehler bemerken, wobei mindestens 8 Stunden zwischen zwei Dosen liegen müssen. Sollte es bereits Zeit für Ihre nächste reguläre Dosis sein, wenn Sie feststellen, dass Sie die vorhergehende Dosis vergessen haben, holen Sie die fehlende Dosis nicht nach. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Tresiba abbrechen
Beenden Sie Ihre Insulintherapie nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung Ihres Insulins beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel und Ketoazidose führen (einer Übersäuerung des Blutes) (siehe die Hinweise in Abschnitt 4 „Zu hoher Blutzucker“).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker) kann bei der Insulinbehandlung sehr häufig auftreten (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten). Dies kann sehr schwerwiegend sein. Wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden. Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und können lebensbedrohlich sein. Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, unternehmen Sie sofort etwas, um Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Siehe Hinweis in „Zu niedriger Blutzucker“ weiter unten.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf das Insulin oder einen der sonstigen Bestandteile von Tresiba auftritt (wird selten beobachtet), beenden Sie die Anwendung von Tresiba und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:
- Die lokalen Reaktionen breiten sich auf andere Körperteile aus.
- Sie fühlen sich plötzlich unwohl und schwitzen.
- Ihnen wird schlecht (Sie erbrechen sich).
- Sie bekommen Atembeschwerden.
- Sie bekommen Herzrasen oder Ihnen ist schwindelig.

Weitere Nebenwirkungen können sein:

Häufig *(kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*
Lokale Reaktionen: Es können lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Symptome sind unter anderem: Schmerz, Rötung, Nesselsucht, Schwellung und Juckreiz. Diese Reaktionen verschwinden normalerweise nach einigen Tagen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls sie nach einigen Wochen nicht verschwunden sind. Brechen Sie die Behandlung mit Tresiba ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn die Reaktionen schwerwiegend sind. Für weitere Informationen siehe „Schwere allergische Reaktion“ weiter oben.

Gelegentlich *(kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)*
Hautveränderungen an der Injektionsstelle (Lipodystrophie): Das Unterhautfettgewebe an der Injektionsstelle kann schrumpfen (Lipatrophie) oder zunehmen (Lipohypertrophie). Wenn Sie die Injektionsstelle bei jeder Anwendung wechseln, kann dies das Risiko solcher Hautveränderungen verringern. Wenn Sie diese Hautveränderungen feststellen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie die Injektion immer an der gleichen Stelle durchführen, können sich diese Reaktionen verschlimmern und die Menge des Arzneimittels aus dem Pen, die von Ihrem Körper aufgenommen wird, verändern.
Schwellung an den Gelenken: Wenn Sie Ihr Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, lagert Ihr Körper möglicherweise ungewöhnlich viel Wasser ein. Dies verursacht Schwellungen an den Knöcheln und anderen Gelenken. Normalerweise klingen diese bald ab.

Selten *(kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)*
Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen wie Nesselsucht, Schwellungen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz auslösen.

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetes-Behandlung
- Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Zu niedriger Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
Alkohol trinken, zu viel Insulin injizieren, sich mehr als sonst körperlich anstrengen, zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten und können sein:
Kopfschmerzen, undeutliche Sprache, Herzrasen, kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Übelkeit, großer Hunger, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit und Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, vorübergehende Sehstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird
- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).
- Messen Sie Ihren Blutzucker falls möglich und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen, da wie bei allen Basalinsulinarzneimitteln die Erholung von der Unterzuckerung verzögert sein kann.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung verschwunden sind oder sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Dann führen Sie Ihre Insulinbehandlung wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren
Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, bewusstlos zu werden.

Sagen Sie Ihnen, dass sie Sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:
- in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- **nichts** zu Essen oder Trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon injiziert wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.
- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf eine Glucagoninjektion ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden.
- Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu vorübergehenden oder dauerhaften Hirnschäden oder sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel so sehr gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren haben
- Ihnen Glucagon injiziert wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, da möglicherweise Ihre Insulininjektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden müssen.

- Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)

Zu hoher Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als üblich, Alkohol trinken, eine Infektion oder Fieber haben, nicht genug Insulin injiziert haben, dauerhaft zu wenig Insulin für Ihren Bedarf anwenden, die Anwendung Ihres Insulins vergessen oder Ihre Insulinbehandlung abbrechen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen zu hohen Blutzuckers treten normalerweise allmählich auf:
gerötete trockene Haut, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, fruchtig (nach Aceton) riechender Atem, verstärkter Harndrang, Durst, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen.
Diese Symptome können Anzeichen eines sehr ernsten Zustandes sein, den man Ketoazidose nennt. Ketoazidose bezeichnet die Zunahme von Säure im Blut, da der Körper Fett anstatt Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma oder schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt
- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Tresiba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton des Pens nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem ersten Gebrauch
Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz
Nicht im Kühlschrank lagern. Sie können Ihren Tresiba Fertigpen (FlexTouch) mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) bis zu 8 Wochen lang aufbewahren.

Lassen Sie die Penkappe des Pens immer aufgesetzt, wenn er nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tresiba enthält
- Der Wirkstoff ist: Insulin degludec. Jeder ml der Lösung enthält 200 Einheiten (E) Insulin degludec. Jeder Fertigpen (3 ml) enthält 600 Einheiten (E) Insulin degludec.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tresiba aussieht und Inhalt der Packung
Tresiba ist eine klare und farblose Injektionslösung in einem Fertigpen (600 Einheiten pro 3 ml).

Packungsgrößen von 1, 2, 3 und 6 (2 x 3) Fertigpens zu je 3 ml. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Bedienungsanleitung für Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch)

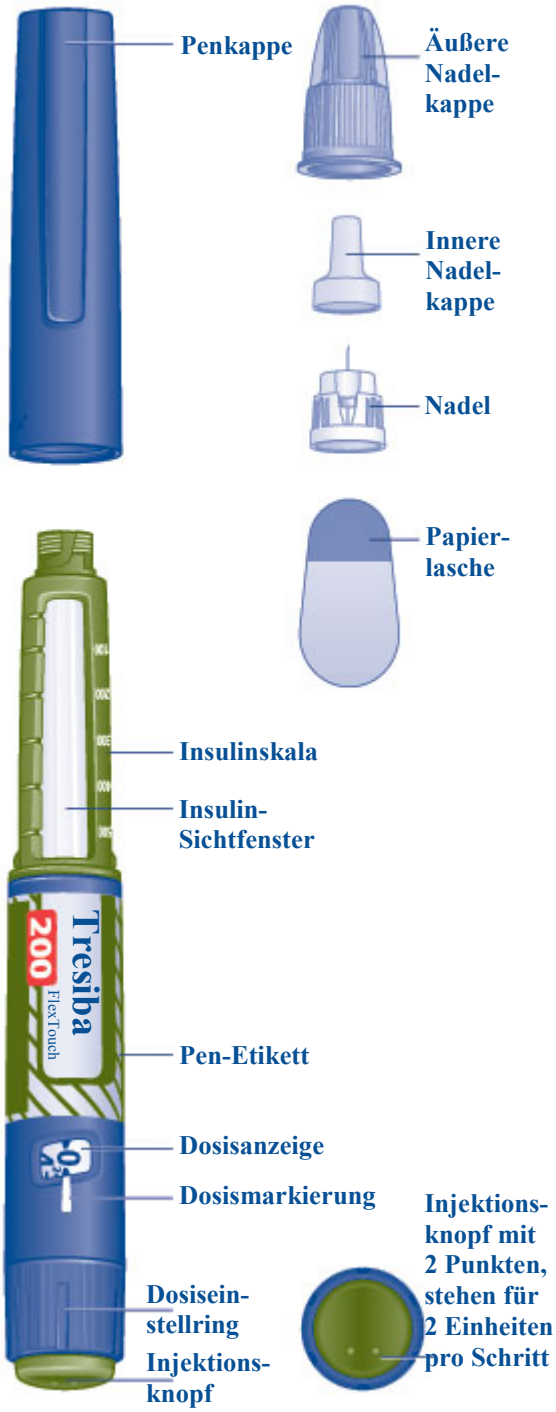
Bitte lesen Sie diese Anleitung vor der Anwendung Ihres FlexTouch Fertigpens **sorgfältig durch. Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung** von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben.
Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, **um sicherzustellen, dass er Tresiba 200 Einheiten/ml enthält**. Dann schauen Sie sich die Abbildungen unten an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen.

⚠**Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe.** Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.

Ihr Pen ist ein Fertigpen mit einstellbarer Dosis, der 600 Einheiten Insulin enthält. Sie können **maximal 160 Einheiten pro Dosis in Schritten von jeweils 2 Einheiten** einstellen. Die Dosisanzeige Ihres Pens zeigt die exakte Zahl der Insulin-Einheiten. **Führen Sie keine Dosisumrechnung durch.**
Ihr Pen ist für die Anwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Nadeln sind in der Packung nicht enthalten.

⚠ **Wichtige Informationen**
Lesen Sie sich diese Hinweise genau durch, da sie für die sichere Anwendung des Pens wichtig sind.

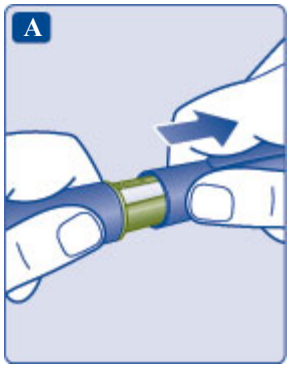
Tresiba Fertigpen und Nadel (Beispiel) (FlexTouch)



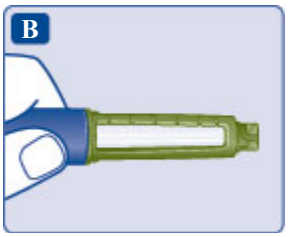
1 Bereiten Sie Ihren Pen vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett** Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er Tresiba 200 Einheiten/ml enthält.
  Dies ist besonders wichtig, wenn Sie mehr als eine Insulinart anwenden.

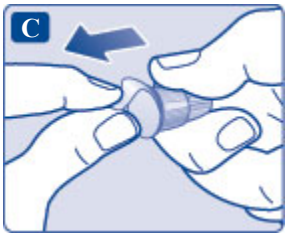
- **Nehmen Sie die Penkappe ab.**



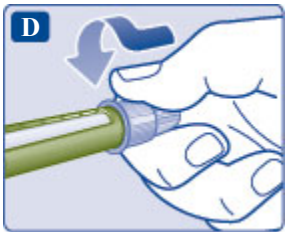
- **Überprüfen Sie, ob das Insulin in Ihrem Pen klar** und farblos aussieht.
  Schauen Sie durch das Insulin-Sichtfenster. Wenn das Insulin trüb aussieht, verwenden Sie den Pen nicht.



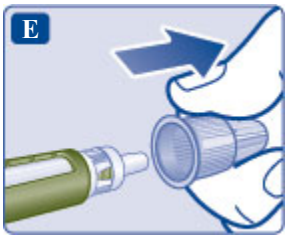
- **Nehmen Sie eine neue Nadel** und ziehen Sie die Papierlasche ab.



- **Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.**

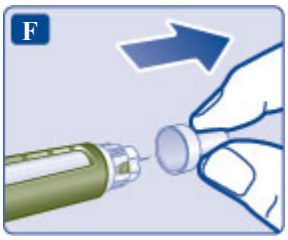


- **Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und heben Sie diese für später auf.** Sie werden sie nach der Injektion brauchen, um die Nadel sicher vom Pen zu entfernen.



- **Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.** Wenn Sie versuchen, sie wieder aufzusetzen, könnten Sie sich versehentlich mit der Nadel stechen.

  Ein Tropfen Insulin kann an der Spitze der Nadel erscheinen. Dies ist normal, aber Sie müssen den Insulinfluss dennoch überprüfen.



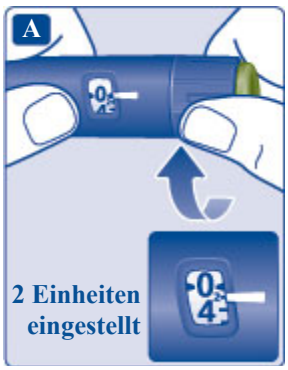
⚠ **Benutzen Sie für jede Injektion eine neue Nadel.** Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

⚠ **Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.**

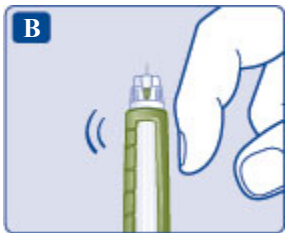
2 Überprüfen Sie den Insulinfluss

- **Überprüfen Sie immer den Insulinfluss, bevor Sie mit der Anwendung beginnen. Dies trägt dazu bei, sicherzustellen, dass Sie die vollständige Insulindosis erhalten.**

- Drehen Sie den Dosiseinstellring auf **2 Einheiten. Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige „2“ anzeigt.**



- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben.
  Klopfen Sie ein paar Mal leicht gegen den oberen Teil des Pens, um eventuell vorhandene Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen.



- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt,** bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.
  Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
  An der Spitze der Nadel sollte ein Tropfen Insulin erscheinen.

An der Spitze der Nadel kann eine kleine Luftblase verbleiben, diese wird jedoch nicht injiziert.

Wenn kein Tropfen erscheint, wiederholen Sie die Schritte 2**A** bis 2**C** bis zu 6-mal. Falls dann immer noch kein Tropfen erscheint, wechseln Sie die Nadel und wiederholen Sie die Schritte 2**A** bis 2**C** noch einmal.

Wenn dann noch immer kein Tropfen Insulin austritt, entsorgen Sie den Pen und verwenden Sie einen neuen.

⚠ **Vergewissern Sie sich immer, dass ein Tropfen an der Spitze der Nadel erscheint,** bevor Sie die Injektion durchführen.
Wenn kein Tropfen erscheint, wird **kein** Insulin injiziert, selbst wenn sich die Dosisanzeige bewegt.

3 Stellen Sie Ihre Dosis ein

- **Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige auf „0“ steht, bevor Sie beginnen.**
  Die Ziffer 0 befindet sich auf der Höhe der Dosismarkierung.
- **Drehen Sie den Dosiseinstellring, um die benötigte Dosis einzustellen,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.
- Die Dosisanzeige zeigt die eingestellte Dosis in Einheiten. **Führen Sie keine Umrechnung der Dosis durch.**

Wenn Sie eine falsche Dosis eingestellt haben, können Sie diese durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.

Sie können eine Dosis von maximal 160 Einheiten einstellen.

Der Dosiseinstellring ändert die Anzahl der Einheiten. Nur die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zeigen an, wie viele Einheiten Sie pro Dosis einstellen.

Sie können bis zu 160 Einheiten pro Dosis einstellen. Wenn Ihr Pen weniger als 160 Einheiten enthält, stoppt die Dosisanzeige bei der Zahl der verbliebenen Einheiten.

Der Dosiseinstellring macht unterschiedliche Klickgeräusche, je nachdem, ob er vorwärts, rückwärts oder über die Anzahl der verbleibenden Einheiten hinaus gedreht wird. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.

⚠ **Verwenden Sie immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung, um zu sehen, wie viele Einheiten Sie eingestellt haben, bevor Sie das Insulin injizieren.**
Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens, um Ihre Dosis einzustellen.
Verwenden Sie nicht die Insulinskala, da sie nur ungefähr anzeigt, wie viel Insulin sich noch in Ihrem Pen befindet.

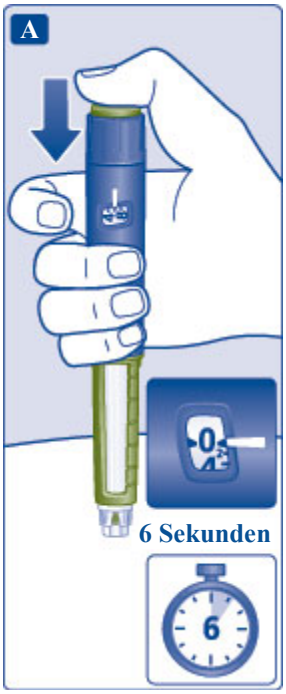
4 Injizieren Sie Ihre Dosis

- **Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

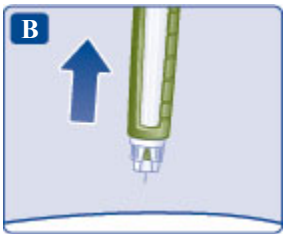
- **Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können.**
Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit Ihren Fingern. Dies könnte die Injektion unterbrechen.

- **Drücken Sie nun den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.**
Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
Dann können Sie ein Klicken hören oder fühlen.

- **Lassen Sie die Nadel für mindestens 6 Sekunden unter der Haut,** um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis erhalten.



- **Ziehen Sie die Nadel und den Pen gerade aus Ihrer Haut.**
  Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht mit einem Wattetupfer darauf. Reiben Sie den Bereich nicht.

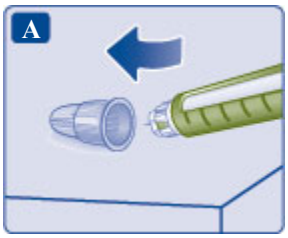


Eventuell ist nach der Injektion ein Insulintropfen an der Spitze der Nadel zu sehen. Dies ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.

⚠ **Achten Sie immer auf die Dosisanzeige, um zu wissen, wie viele Einheiten Sie injizieren.**
Die Dosisanzeige zeigt die genaue Zahl der Einheiten an. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.

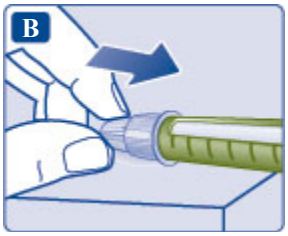
5 Nach Ihrer Injektion

- **Führen Sie die Nadelspitze auf einer flachen Unterlage in die äußere Nadelkappe ein,** ohne die Nadel oder die äußere Kappe zu berühren.

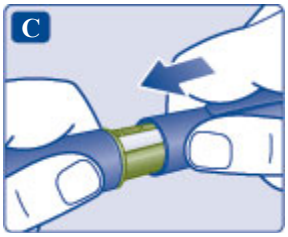


- Sobald die Nadel bedeckt ist, **drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.**

- **Schrauben die Nadel ab** und entsorgen Sie sie sorgfältig.



- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch wieder auf den Pen, um das Insulin vor Licht zu schützen.



Entsorgen Sie nach jeder Injektion die Nadel, um die Injektionen zu erleichtern und verstopfte Nadeln zu vermeiden. Wenn die Nadel verstopft ist, wird **kein** Insulin injiziert.

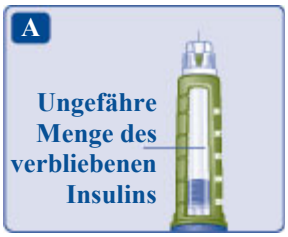
Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn **ohne** aufgeschraubte Nadel, wie es Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal gezeigt haben bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.

⚠ **Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich sonst mit der Nadel stechen.

⚠ **Entfernen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel vom Pen.**
Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Insulin und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

6 Wie viel Insulin ist noch übrig?

- Die **Insulinskala** zeigt Ihnen, wie viel Insulin **ungefähr** noch in Ihrem Pen übrig ist.



- **Um genau zu sehen, wie viel Insulin noch übrig ist,** benutzen Sie die Dosisanzeige:
  Drehen Sie den Dosiseinstellring so lange, bis die **Dosisanzeige stoppt**.
  Wenn sie 160 anzeigt, sind noch **mindestens 160** Einheiten in Ihrem Pen übrig.
  Wenn sie **weniger als 160** angezeigt, entspricht die angezeigte Zahl der Anzahl der in Ihrem Pen verbliebenen Einheiten.

- Drehen Sie den Dosiseinstellring so lange zurück, bis die Dosisanzeige „0“ anzeigt.
- Wenn Sie mehr Insulin benötigen als die in Ihrem Pen verbliebenen Einheiten, können Sie die Dosis auf zwei Pens aufteilen.

⚠ **Führen Sie die Berechnung sehr sorgfältig durch.**
Wenn Sie sich nicht sicher sind, injizieren Sie sich die komplette Dosis mit einem neuen Pen.

⚠ **Weitere wichtige Informationen**

- **Haben Sie Ihren Pen immer bei sich.**
- Haben Sie für den Fall des Verlustes oder einer Beschädigung **immer einen zusätzlichen Pen und neue Nadeln bei sich**.
- Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln immer **unzugänglich für Dritte**, insbesondere Kinder, auf.
- **Teilen Sie Ihren Pen oder Ihre Nadeln niemals** mit anderen Menschen.
- Pflegekräfte müssen **sehr vorsichtig im Umgang mit gebrauchten Nadeln sein,** um Nadelstichverletzungen und die Übertragung von Infektionen zu vermeiden.

Die Pflege Ihres Pens

- **Lassen Sie den Pen nicht in einem Auto** oder an einem anderen Ort, wo es zu heiß oder zu kalt werden kann.
- **Bringen Sie den Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.**
- **Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden.** Falls erforderlich, reinigen Sie ihn mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch.
- **Lassen Sie den Pen nicht fallen** und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen.
Wenn Sie ihn fallen lassen oder ein Problem vermuten, schrauben Sie eine neue Nadel auf und überprüfen Sie vor der Injektion den Insulinfluss.
- **Versuchen Sie nicht, Ihren Pen wieder aufzufüllen.** Sobald er leer ist, muss er entsorgt werden.
- **Versuchen Sie weder Ihren Pen zu reparieren** noch ihn auseinander zu nehmen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Insulin degludec

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tresiba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tresiba beachten?
3. Wie ist Tresiba anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tresiba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tresiba und wofür wird es angewendet?

Tresiba ist ein lang wirkendes Basalinsulin, genannt Insulin degludec. Es wird zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen angewendet. Tresiba hilft Ihrem Körper dabei, Ihren Blutzuckerspiegel zu senken. Es wird einmal täglich angewendet. Im Falle, dass Sie Ihren normalen Dosierungszeitplan nicht einhalten können, können Sie den Injektionszeitpunkt auch ändern, da die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba lange anhält (siehe „Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung“ in Abschnitt 3).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba immer in Kombination mit mahlzeitenbezogenen schnell wirkenden Insulinarzneimitteln angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tresiba beachten?

Tresiba darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Insulin degludec oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tresiba anwenden. Achten Sie besonders auf Folgendes:

- Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist, folgen Sie den Anweisungen zu niedrigem Blutzucker in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“
- Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker zu hoch ist, folgen Sie den Anweisungen zu hohem Blutzucker in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“
- Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel – Wenn Sie von einer anderen Insulinart, -marke oder Insulin eines anderen Herstellers wechseln, kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis verändert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Zur Anwendung von Pioglitazon zusammen mit Insulin, siehe unten („Pioglitazon“).

- Augenerkrankungen – Rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (eine Augenerkrankung) führen. Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sicherstellen der Anwendung der richtigen Insulinart – Überprüfen Sie immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett, um eine versehentliche Verwechslung verschiedener Stärken von Tresiba oder mit anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Wenn Sie schlecht sehen, siehe Abschnitt 3 „Wie ist Tresiba anzuwenden?“

Kinder und Jugendliche
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen, denn es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren vor.

Anwendung von Tresiba zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden.
Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel – dies kann bedeuten, dass Ihre Insulindosis angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Insulinbehandlung auswirken können.

Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken (Hypoglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (zum Einnehmen (oral) und zur Injektion)
- Sulfonamide zur Behandlung von Infektionen
- anabole Steroide, wie z. B. Testosteron
- Betarezeptorenblocker zur Behandlung von hohem Blutdruck. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnhinweise für einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Abschnitt 4 „Die Warnzeichen einer Unterzuckerung“).
- Acetylsalicylsäure (und andere Salicylate) zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen (Hyperglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- Danazol zur Behandlung einer Endometriose
- Orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung
- Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glucocorticoide, wie z. B. „Cortison“, zur Behandlung von Entzündungen
- Sympathomimetika, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin zur Behandlung von Asthma
- Thiazide zur Behandlung von hohem Blutdruck oder starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Octreotid und Lanreotid – zur Behandlung einer seltenen Störung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird (Akromegalie). Beide können Ihren Blutzuckerspiegel entweder ansteigen lassen oder senken.

Pioglitazon - orales Antidiabetikum zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Einige Patienten mit bereits seit Langem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankung oder vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz, wie ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder eine schnelle Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme) auftreten.

Wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie nicht sicher sind), wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung von Tresiba zusammen mit Alkohol
Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich Ihr Insulinbedarf verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Sie sollten daher Ihren Blutzuckerspiegel öfter als gewöhnlich messen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Tresiba dem Baby während der Schwangerschaft schadet. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder eine Schwangerschaft vermuten oder planen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es kann sein, dass Ihre Insulindosis während der Schwangerschaft und nach der Entbindung angepasst werden muss. Eine engmaschige Kontrolle Ihres Diabetes während der Schwangerschaft und die Vorbeugung von zu niedrigem Blutzucker (Hypoglykämien) sind besonders für die Gesundheit Ihres Babys wichtig.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig oder zu hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie fahren können, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist.
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Tresiba
Tresiba enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tresiba anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige des Pens nicht ablesen können, lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des Pens geschult ist.

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:
- wie viel Tresiba Sie täglich benötigen.
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen und ob Sie eine höhere oder niedrigere Dosis benötigen.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung
- Befolgen Sie immer die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes.
- Wenden Sie Tresiba einmal am Tag an, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.
- Falls es einmal nicht möglich ist, den gewohnten Zeitpunkt der Anwendung einzuhalten, kann Tresiba zu einem anderen Zeitpunkt des Tages angewendet werden. Es müssen aber mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.
- Wenn Sie Ihre bisherige Ernährung umstellen möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da sich mit einer Ernährungsumstellung auch Ihr Insulinbedarf ändern kann.

Basierend auf Ihrem Blutzuckerspiegel kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, fragen Sie Ihren Arzt, ob Ihre Behandlung angepasst werden muss.

Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden, aber wenn Sie schon älter sind, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter kontrollieren müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter bestimmen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Injektion Ihres Arzneimittels
Bevor Sie Tresiba zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die korrekte Anwendung zeigen.
- Bitten lesen Sie auch das Handbuch Ihres Insulininjektionssystems.
- Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett, um sicherzustellen, dass es sich um Tresiba 100 Einheiten/ml handelt.

Tresiba darf nicht angewendet werden,
- in Insulininfusionspumpen.
- wenn die Patrone oder das Injektionssystem, das Sie benutzen, beschädigt sind. Geben Sie es Ihrem Apotheker zurück. Weitere Anleitungen finden Sie im Handbuch Ihres Injektionssystems.
- wenn die Patrone beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Tresiba aufzubewahren?“).
- wenn das Insulin nicht klar und farblos aussieht.

Wie wird das Arzneimittel injiziert?
- Tresiba wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Oberschenkel, Ihre Oberarme oder Ihre Bauchdecke (Abdomen) am besten geeignet.
- Wechseln Sie jeden Tag die Injektionsstelle, um das Risiko der Bildung von Verdickungen und Vertiefungen in der Haut zu verringern (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie eine größere Menge von Tresiba angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie zu viel Insulin injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie) – siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu niedriger Blutzucker“.

Wenn Sie die Anwendung von Tresiba vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, injizieren Sie sich diese Dosis, sobald Sie den Fehler bemerken, wobei mindestens 8 Stunden zwischen zwei Dosen liegen müssen. Sollte es bereits Zeit für Ihre nächste reguläre Dosis sein, wenn Sie feststellen, dass Sie die vorhergehende Dosis vergessen haben, holen Sie die fehlende Dosis nicht nach. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Tresiba abbrechen
Beenden Sie Ihre Insulintherapie nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung Ihres Insulins beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel und Ketoazidose führen (einer Übersäuerung des Blutes) (siehe die Hinweise in Abschnitt 4 „Zu hoher Blutzucker“).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker) kann bei der Insulinbehandlung sehr häufig auftreten (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten). Dies kann sehr schwerwiegend sein. Wenn Ihr

Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden. Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und können lebensbedrohlich sein. Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, unternehmen Sie sofort etwas, um Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Siehe Hinweis in „Zu niedriger Blutzucker“ weiter unten.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf das Insulin oder einen der sonstigen Bestandteile von Tresiba auftritt (wird selten beobachtet), beenden Sie die Anwendung von Tresiba und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:
- Die lokalen Reaktionen breiten sich auf andere Körperteile aus.
- Sie fühlen sich plötzlich unwohl und schwitzen.
- Ihnen wird schlecht (Sie erbrechen sich).
- Sie bekommen Atembeschwerden.
- Sie bekommen Herzrasen oder Ihnen ist schwindelig.

Weitere Nebenwirkungen können sein:

Häufig *(kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*
Lokale Reaktionen: Es können lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Symptome sind unter anderem: Schmerz, Rötung, Nesselsucht, Schwellung und Juckreiz. Diese Reaktionen verschwinden normalerweise nach einigen Tagen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls sie nach einigen Wochen nicht verschwunden sind. Brechen Sie die Behandlung mit Tresiba ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn die Reaktionen schwerwiegend sind. Für weitere Informationen siehe „Schwere allergische Reaktion“ weiter oben.

Gelegentlich *(kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)*
Hautveränderungen an der Injektionsstelle (Lipodystrophie): Das Unterhautfettgewebe an der Injektionsstelle kann schrumpfen (Lipatrophie) oder zunehmen (Lipohypertrophie). Wenn Sie die Injektionsstelle bei jeder Anwendung wechseln, kann dies das Risiko solcher Hautveränderungen verringern. Wenn Sie diese Hautveränderungen feststellen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie die Injektion immer an der gleichen Stelle durchführen, können sich diese Reaktionen verschlimmern und die Menge des Arzneimittels, die von Ihrem Körper aufgenommen wird, verändern.
Schwellung an den Gelenken: Wenn Sie Ihr Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, lagert Ihr Körper möglicherweise ungewöhnlich viel Wasser ein. Dies verursacht Schwellungen an den Knöcheln und anderen Gelenken. Normalerweise klingen diese bald ab.

Selten *(kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)*
Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen wie Nesselsucht, Schwellungen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz auslösen.

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetes-Behandlung
- Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Zu niedriger Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
Alkohol trinken, zu viel Insulin injizieren, sich mehr als sonst körperlich anstrengen, zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten und können sein:
Kopfschmerzen, undeutliche Sprache, Herzrasen, kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Übelkeit, großer Hunger, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit und Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, vorübergehende Sehstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird
- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).

- Messen Sie Ihren Blutzucker falls möglich und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen, da wie bei allen Basalinsulinarzneimitteln die Erholung von der Unterzuckerung verzögert sein kann.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung verschwunden sind oder sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Dann führen Sie Ihre Insulinbehandlung wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren
Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, bewusstlos zu werden.

Sagen Sie Ihnen, dass sie Sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:
- in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- **nichts** zu Essen oder Trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon injiziert wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.
- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf eine Glucagoninjektion ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden.
- Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu vorübergehenden oder dauerhaften Hirnschäden oder sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel so sehr gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren haben
- Ihnen Glucagon injiziert wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, da möglicherweise Ihre Insulininjektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden müssen.

- Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)

Zu hoher Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als üblich, Alkohol trinken, eine Infektion oder Fieber haben, nicht genug Insulin injiziert haben, dauerhaft zu wenig Insulin für Ihren Bedarf anwenden, die Anwendung Ihres Insulins vergessen oder Ihre Insulinbehandlung abbrechen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen zu hohen Blutzuckers treten normalerweise allmählich auf:
gerötete trockene Haut, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, fruchtig (nach Aceton) riechender Atem, verstärkter Harndrang, Durst, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen.
Diese Symptome können Anzeichen eines sehr ernsten Zustandes sein, den man Ketoazidose nennt. Ketoazidose bezeichnet die Zunahme von Säure im Blut, da der Körper Fett anstatt Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma oder schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt
- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Tresiba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Penfill Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem ersten Gebrauch
Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz
Nicht im Kühlschrank lagern. Sie können Ihre Tresiba Patrone (Penfill) mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) bis zu 8 Wochen lang aufbewahren.

Bewahren Sie Tresiba Penfill immer im Umkarton auf, wenn es nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tresiba enthält
- Der Wirkstoff ist: Insulin degludec. Jeder ml der Lösung enthält 100 Einheiten (E) Insulin degludec. Jede Patrone (3 ml) enthält 300 Einheiten (E) Insulin degludec.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tresiba aussieht und Inhalt der Packung
Tresiba ist eine klare und farblose Injektionslösung in einer Patrone (300 Einheiten pro 3 ml).

Packungsgrößen von 5 und 10 Patronen zu je 3 ml. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.